

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI İLE İZLENEN HASTALARDA İLACA
UYUMU ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE HASTALIK AĞIRLIĞINA ETKİSİ

Dr. Burak ÇINKIL

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE
2019

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI İLE İZLENEN HASTALARDA İLACA
UYUMU ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE HASTALIK AĞIRLIĞINA ETKİSİ

Dr. Burak ÇINKIL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Banu Çelikel ACAR

KIRIKKALE
2019

TUTANAKTIR

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Burak ÇINKIL'ın " Ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile izlenen hastalarda ilaca uyumu etkileyen faktörler ve hastalık ağırlığına etkisi" konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası " Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Burak ÇINKIL, uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 26.12.2019

ÜYE

Prof. Dr. Didem ALİFENDİOĞLU
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
NEONATOLOJİ UZMANI
Dip.No.3598

ÜYE

Prof. Dr. Meryem ALBAYRAK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Prof. Dr. Meryem ALBAYRAK
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
Dip.No: 96011035

ÜYE

Prof. Dr. Banu Çelikel ACAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Şehir Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı
Dip. Tes. No: 96011035
Çocuk Nefroloji Romatoloji Uzm.

TEŞEKKÜR

Hekimlik sanatında çok önemli basamaklardan biri olan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince hem hekimliğiyle hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman çok cömertçe bizlerle paylaşan, zorlu tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında desteğini esirgemeyen hocam Prof.Dr. Banu Çelikel Acar'a,

Her türlü bilimsel katkı ve desteğini esirgemeyen, beni sabırlı ve anlayışlı yaklaşımlarıyla yönlendiren, daima teşvik ve özveride bulunan, üzerimde büyük emekleri olan hocalarım Prof.Dr.Didem Aliefendioğlu, Prof.Dr. Selda Fatma Bülbül, Prof.Dr. Meryem Albayrak, Prof.Dr.Hacer Fulya Gülerman, Doç.Dr. Dilek Azkur, Doç. Dr. Nilüfer Güzoğlu, Dr. Öğretim Üyesi Cihat Şanlı, Dr. Öğretim Üyesi Ayşegül Alpcan ve Dr. Öğretim Üyesi Serkan Tursun'a,

Tez çalışmam esnasında benden her türlü yardımlarını esirgemeyen Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Hastanesi Çocuk Romatoloji ve Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda görev yapan değerli hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalıştığım değerli uzmanlarıma ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Asistanlığımın ilk zamanlarından itibaren engin tecrübelerini aktaran ve fedakarlıklarıyla hatırlayacağım abim Salih Davutoğlu'na

Hayatım boyunca benden emeğini, sevgisini ve şefkatini esirgemeyen, bu yüzden kendimi çok şanslı hissettiren, haklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim Ailem'e ve hayat mücadelesini birlikte göğüslediğimiz, zorluklarla dolu eğitim hayatında sürekli beni destekleyen sevgisi ile güç veren ve her zaman yanımda olan eşim Merve'ye ve biricik kızım Zeyneb'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burak ÇINKIL
Kırıkkale-2019

ÖZET

ÇINKIL B, Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı İle İzlenen Hastalarda İlaça Uyumu Etkileyen Faktörler ve Hastalık Ağırlığına Etkisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2019.

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), ülkemizde sık görülen tekrarlayan ateş ve serözal inflamasyon atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Tedavide kullanılan temel ilaç kolşisinidir. Hastaların yaklaşık %10-15'inin tedaviye dirençli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Tedaviye dirençli olduğu düşünülen hastaların bir kısmının tedaviye uyum sorunundan dolayı yeterli kolşisin tedavisi almayan hastalar olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda kolşisin tedavisine uyumun değerlendirilmesi ve ilaç uyumunu etkileyen faktörlerin ortaya konulması amaçlandı. Çocuk Romatoloji Bölümü'ne başvuran, 0-18 yaş arasında olan, Yalçinkaya ve ark.'nın tanı kriterlerini karşılayan, en az 6 aydır kolşisin tedavisi alan 151 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, atak özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, genetik inceleme sonuçları, kolşisin dozu, eşlik eden diğer hastalıklar ve kullandığı ilaç bilgileri kaydedildi. Hastalara tedavi uyumunu göstermek için geliştirilmiş ve AAA hastalarında kullanılması uygun bulunmuş olan medication adherence scale for Mediterranean fever (MASIF) tedavi uyum ölçeği uygulandı. Hastaların %56,3'ü kızdı, tanı konulma yaşı ortancası 6 (1,5-17) idi. Hastalarda en sık görülen şikayetler karın ağrısı (%76,2), ateş (%64,2) ve artraljiydi (%35,8), en sık görülen mutasyon M694V homozigot (%33,1) mutasyonuydu, Hastaların % 21,1'inde eşlik eden hastalık, % 16,5'unda ek ilaç kullanımı mevcuttu. Pras ağırlık skoruna göre hastaların %20,5'i hafif, %64,2'si orta, %15,2'si ağır şiddette saptandı. M694V homozigot mutasyonu, artrit ve erizipel benzeri eritem olması ağır hastalık şiddeti ile ilişkili bulundu. On üç hastada (%8,6) kolşisin tedavisine direnç saptandı. İlaça uyum puanı ortanca değeri 44 bulundu (18-69). Çalışmaya dahil edilen 151 hastadan yalnızca 5'inde hedef puan 60'ın üzerinde olduğu görüldü. Hastalık şiddeti ağır olan hastaların ilaca uyum puanı anlamlı olarak düşük saptandı. İlaça uyum puanı ile atak sıklığı arasında negatif yönde korelasyon bulundu. Artrit şikayeti olan hastaların ilaca uyum puanı olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Çalışmamızın sonucunda, hastaların ilaç uyum puanlarının hedeflenenden düşük olduğu, artrit ve ELE'nin ağır hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu, hastalık şiddeti ağır olanlarda subklinik inflamasyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ağır şiddette hastalığı olan grubun belirlenmesi için artrit ve ELE olan hastaların düzenli izlenmesinin ve bu hastalara ilaç uyum ölçeğinin uygulanmasının ve subklinik inflamasyonu olan hasta grubunun ilaca uyumunun vakit kaybetmeden değerlendirilip gerekirse alternatif tedavilerin başlanması önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, hastalık ağırlık şiddeti, ilaca uyum, kolşisin direnci, ölçek.



ABSTRACT

CİNKİL B, Factors That Effect Drug Compliance And It's Impacts On Disease Severity In Patients With Familial Mediterranean Fever, University Of Kirikkale, Child Health and Diseases, Master Thesis, Kirikkale, 2019.

Familial Mediterranean fever (FMF) is common in our country, an autosomal recessive and autoinflammatory disease that characterised by recurrent fever and serous inflammation attacks. The main drug that is used for treatment is colchicine. There are studies that shown the %10-15 of patients have resistance to treatment. It has been shown that some of the patients thought to have resistance to treatment do not receive adequate colchicine treatment because of the treatment compliance problem. A total of 151 patients whom were admitted to the Department of Pediatric Rheumatology, aged between 0-18 years, meets the diagnostic criteria of Yalçinkaya et al. and taking colchicine for at least 6 months were included to the study. Demographic data of the patients, exacerbation characteristics, clinical features, laboratory findings, genetic results, colchicine dose, concomitant diseases and drug information were recorded. The medication adherence scale, for Mediterranean fever (MASIF) which has been developed to show the compliance of treatment and found appropriate for FMF patients, used. % 56.3 of the patients were girls, the median age of diagnosis was 6 (1.5-17) years. The most common complaints were abdominal pain (76.2%), fever (64.2%) and arthralgia (35.8%). The most common mutation was M694V homozygous (33.1%) mutation. 21.1% of the patients had concomitant disease and 16.5% were using additional drug. According to the PRAS severity scoring system, 20.5% of patients were mild, 64.2% were moderate and 15.2% were severe. M694V homozygous mutation, arthritis and erysipelas like erythema were found associated with severe disease. Thirteen patients (8.6%) were resistant to colchicine treatment. Median medication adherence score was 44 (18-69) points. Only 5 of 151 patients were over 60 points, which is the target of medication adherence score. Patients with severe disease had significantly lower medication adherence scores. There was a negative correlation between medication adherence score and frequency of attacks. Patients whom has

arthritis had significantly lower medication adherence scores than those without arthritis.

As a result of our study, it was shown that medication adherence scores of the patients were lower than targeted score and arthritis and ELE were associated with severe disease. And also, patients with severe disease had more subclinical inflammation. It is considered that in order to determine the patients with severe disease, it is important to monitor the patients with arthritis and ELE and to apply the medication adherence scale to these patients. Besides, patients with subclinical inflammation should be evaluated about compliance of treatment and administer alternative treatment if it's necessary.

Keywords: Familial Mediaterranean fever, resistance of colchicine, disease severity, compliance of drug, measurement.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER.....	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi.....	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Genetik.....	4
2.5. Patogenez.....	6
2.6. Klinik	8
2.6.1. Ateş.....	9
2.6.2. Karın Ağrısı	9
2.6.3. Göğüs Ağrısı	9
2.6.4. Eklem Bulguları	10
2.6.5. Cilt Bulguları.....	10
2.6.6. Kas Bulguları.....	10
2.6.7. Uzamış Febril Miyalji	11
2.6.8. Amiloidoz	11
2.6.9. Vaskülit	11
2.6.10. Splenomegali, Hepatomegali	12
2.6.11. Nörolojik Bulgular	12
2.6.12. Diğer Bulgular	12
2.7. Laboratuvar.....	13

2.8. Tanı.....	13
2.9. Hastalık Ağırılık Skorlaması	15
2.10. Ayrıcı Tanı.....	16
2.11. Tedavi	17
2.11.1. Biyolojik Ajanlar.....	20
2.11.1.1. TNF- α İnhibitörleri	20
2.11.1.2. IL-1 Antagonistleri	20
2.11.1.3. IL-6 Reseptör Antikoru	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Çalışma Yöntemi.....	22
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri ve Çalışmanın Yürütülmesi	22
3.3. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	25
4.2. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri.....	26
4.3. Hastaların Mutasyonları ve Genotip-Fenotip İlişkisi	28
4.4. Hastalık Ağırılık Şiddeti ve Değerlendirilmesi	30
4.5. Hastaların Tedaviye Uyumu ve Değerlendirilmesi	33
4.6. Kolşisin Tedavisine Direnç ve Değerlendirilmesi	37
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR.....	52
7. KAYNAKÇA	54
8. EKLER	
EK 1. Takip Formu	
EK 2. İlaça Uyum Ölçeği Formu	
EK 3. Etik Kurul Onay Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	: Ailevi Akdeniz ateşi
ASC	: Apoptosis-associated speck like protein with a CARD
CRP	: C-reaktif protein
ELE	: Erysipelas like erythema
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
HSP	: Henoch Schonlein Purpurası
IL	: İnterlökin
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
JİA	: Jüvenil İdiyopatik Artrit
MASIF	: Medication Adherence Scale For Familial Mediaterranean Fever
MEFV	: Mediterrenean Fever
NALP-3	: NACHT, LRR And PYD Domains-Containing Protein 3
NLRP-3	: NLR Family Pyrin Domain Containing 3
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PFAPA	: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati
SAA	: Serum amiloid A
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TNF	: Tümör nekrozis faktör

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Sık görülen mutasyonların MEFV genindeki bölgeleri	6
Şekil 2.2. Pyrin proteininin bölgeleri	7
Şekil 2.3. Otoinflamatuvar hastalıklardaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki..	8
Şekil 2.4. Kolşisin etki mekanizması	18
Şekil 2.5. Biyolojik ajanların etki mekanizmaları.	21
Şekil 4.1. Hastaların mutasyon özellikleri	29
Şekil 4.2. Artrit şikayeti ve ilaca uyum puanının dağılımı	35
Şekil 4.3. Hastalık şiddetine göre ilaca uyum puanının dağılımı	37

TABLULAR

Tablo 2.1. Farklı toplumlarda sık görülen mutasyonlar	5
Tablo 2.2. Livneh ve arkadaşlarının önerdiği kriterler.....	14
Tablo 2.3. Tel-Hashomer kriterleri.....	15
Tablo 2.4. Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri	15
Tablo 2.5. Pras ağırlık skorlama sistemi	16
Tablo 3.1. Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri	22
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve dağılımı	25
Tablo 4.2. Atak sırasındaki şikayetlerin dağılımı	26
Tablo 4.3. Hastaların atak özellikleri	27
Tablo 4.4. Hastaların atak ve atak dışı laboratuvar özellikleri	27
Tablo 4.5. Hastaların eşlik eden hastalık ve kolşisin dışı ilaç kullanım özellikleri	28
Tablo 4.6. Hastaların mutasyonları ve değişkenlerle ilişkisi	29
Tablo 4.7. Hastaların mutasyonları ile atak şikayetlerinin ilişkisi	30
Tablo 4.8. Hastalık ağırlık şiddeti ve mutasyon ilişkisi.....	31
Tablo 4.9. Hastalık ağırlık şiddetinin değişkenlerle ilişkisi	32
Tablo 4.10. Hastalık ağırlık şiddeti ile klinik özellikler.....	33
Tablo 4.11. Hastalık ağırlık şiddeti ile eşlik eden hastalık ve ilaç kullanım ilişkisi	33
Tablo 4.12. İlaça uyum puanı ve değişkenler arası ilişki	34
Tablo 4.13. İlaça uyum puanı ve değişkenler arası ilişki	34
Tablo 4.14. İlaça uyum puanı ile klinik özellikler	35
Tablo 4.15. İlaça uyum puanı ve mutasyon ilişkisi	36
Tablo 4.16. İlaça uyum puanı, eşlik eden hastalık ve ilaç kullanım ilişkisi	36
Tablo 4.17. İlaça uyum puanı ve hastalık ağırlık şiddeti arasındaki ilişki	36
Tablo 4.18. Kolşisin tedavisine direnç ve değişkenler arasındaki ilişki	37
Tablo 4.19. Kolşisin tedavisine direnç ve klinik özellikler.....	38
Tablo 4.20. Kolşisin tedavisine direnç ile eşlik eden hastalık ve ilaç kullanım ilişkisi	38
Tablo 4.21. Kolşisin tedavisine direnç ve mutasyon ilişkisi.....	39
Tablo 4.22. Kolşisin tedavisine direnç ile hastalık ağırlık şiddeti ilişkisi	39
Tablo 4.23. Kolşisin tedavisine direnç ile ilaca uyum puanı ilişkisi	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serözal inflamasyon atakları ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. En sık görülen periyodik ateş sendromudur ve otoinflamatuvar hastalıkların prototipidir (1).

Hastalık düzensiz aralıklarla oluşan, tekrarlayan ve kendini sınırlayan, ateş, peritonit ve plörit gibi serözit atakları, sinovit, artrit ve miyalji gibi kas-iskelet sistemi belirtileri ve erizipel benzeri cilt lezyonları ile karakterizedir (2).

Patogenezinde 16. kromozomun kısa kolunda yer alan MEFV gen mutasyonunun neden olduğu artmış inflamatuvar yanıt rol oynar. MEFV geni pyrin isimli molekül kodlamaktadır. Pyrin, hücre içinde aktif interlökin-1 β üretimini sağlayan inflamatuvar kompleksin bir parçasıdır. Pyrinin mutant formları, kontrolsüz interlökin-1 β üretilmesine ve artmış inflamatuvar cevaba neden olur (3).

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı klinik ve akut faz belirteçlerinde yükseklik olması ile konulmakla birlikte genetik mutasyonların gösterilmesi kesin tanıya yardımcıdır. 2009 yılında Yalçınkaya ve ark.'nın belirlediği kriterler hastalığın tanısının konulmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (4).

Hastalığın tedavisinde amaç; atakları ve amiloidozis gibi kronik inflamasyon sonucu oluşan komplikasyonları önlemektir. Bu amaçla kullanılan en etkin tedavi olan kolşisin, inflamatuvar aktivasyonun oluşması için gereken mikrotübüllerin yapılarını inhibe edip, kemotaktik faktörlerin salınımını durdurarak, pro-IL-1'in aktif IL-1'e dönüşümünü engelleyerek inflamatuvar süreci baskılar (2, 5).

Ailevi Akdeniz ateşi tanısıyla izlenen hastaların yaklaşık %10-15'inin tedaviye dirençli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (6). Öte yandan tedaviye dirençli olduğu düşünülen hastaların bir kısmının tedaviye uyum sorunundan dolayı yeterli kolşisin tedavisi almayan hastalar olduğunu gösteren yayınlar da vardır (6, 7).

Melikođlu ve ark.'nın çalıřmasında, kolřisin direnci %16 olarak dűřünűlen hasta grubunun ilaç uyumu sorgulandıđında gerçek kolřisin dirençli olan hastaların %5 olduđu bildirilmiřtir (7).

Bu alıřmalar ıřıđında tedavi uyumunun deđerlendirilmesi, AAA hastalarının takibi ve tedavisinin dűzenlenmesinde çok önemlidir. İlaç uyumunu; çoklu ilaç kullanımı, kronik hastalıkların yűkű, sađlık profesyonelleriyle yetersiz iletiřim, sosyal destek yetersizliđi, ilaçların olumsuz etkileri veya ilaç etkileřimleri gibi birçok faktűr etkilemektedir (8). Epilepsi, diyabet, kistik fibrozis ve hipertansiyon gibi çeřitli hastalıklarda ilaca uyumu deđerlendiren çalıřmalar vardır ancak pediatrik romatizmal hastalıklarda, özellikle AAA'da yeterli çalıřma yoktur.

2015 yılında çok merkezli bir çalışma ile AAA'da tedavi uyumunu değerlendirmek için tedaviye uyum ۆleđi (MASIF) oluşturulmuş ve bu ۆleđin AAA'de kullanımının uygun olacağı gűsterilmiřtir (9).

Çalışmamızda ۆlkemizde sık gűrűlen bir hastalık olan AAA'da tedaviye uyumu etkileyen faktűrlerin ortaya konulması ve tedavi uyumunun hastalığın ağırlığına etkisinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)

Ailevi Akdeniz ateşi özellikle Akdeniz kökenli insanları etkileyen monogenik periyodik ateş sendromudur. Günümüzde tanımlanmış olan hereditör periyodik ateş sendromları arasında en yaygın olanı ve en iyi bilinendir. Türkler, Ermeniler, Yahudiler ve Araplar arasında sık görülmektedir. Otozomal resesif geçişlidir (1, 2, 10).

Hastalık tekrarlayıcı ataklarla seyreder. Genellikle 6-72 saatte kendini sınırlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit/artralji ve erizipel benzeri döküntülerin eşlik ettiği klinik tablo ile karakterizedir (2).

Ailevi Akdeniz ateşi hastalarının %90'ına yakınında klinik bulgular 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (11, 12). Hastalığın ortalama başlangıç yaşının yaklaşık 4 yaş olması nedeniyle çocukluk çağı hastalıkları içerisinde yer almaktadır (13).

2.2. Tarihçe

Uzun zamandır bilinmesine rağmen, ilk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 6 yaşında Yahudi bir kız çocuğunda bildirilmiştir (14). Daha sonra Amerikalı bir araştırmacı olan Siegal 1945 yılında benzer şikayetleri olan bir hasta tanımlamıştır (15). 1948 yılında Reiman ilk kez 'periyodik hastalık' tanımını kullanmıştır (16). 'Ailevi Akdeniz Ateşi' tanımlamasını Heller ve Sohar 1955'de ilk kez kullanmışlardır (17). Kolşisin tedavisi kullanılmasından önce hastalık ölümcül seyretmiştir, AAA tedavisinde yeni dönem 1972'de kolşisin tedavide kullanılmasıyla başlamıştır. Kolşisin sadece semptomları düzeltmediği, aynı zamanda amiloidoz gelişimini de engellediği gösterilmiştir (18, 19). 1992'de, AAA ile ilişkili anormalliklerin 16. kromozomda bulunduğu gösterilmiş ve 1997 yılında hastalıktan sorumlu MEFV geni tanımlanmıştır (20).

2.3. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz ateşi, öncelikle Türkler, Yahudiler, Ermeniler ve Arapların bazı etnik gruplarında daha sık görülür. Tahmini taşıyıcılık oranları; Askenazi olmayan Yahudilerde 1:5, Türklerde 1:5, Ermenilerde 1:7 ve Araplarda 1:16'dır.

Türkiye yaklaşık 1:1000 prevalans ile AAA hastalarının en fazla olduğu ülkelerdendir. Türkiye'de 100.000'den fazla AAA hastası olduğu tahmin edilmektedir. Prevalansın Ermenistan'da 1:500, İsrail'de 1:1000'den biraz daha az olduğu düşünülmektedir (Etnik gruba bağlı olarak). Ancak yine de AAA'nın insidansı için güvenilir, net rakamlar yoktur (21-24).

MEFV geninin tanımlanmasının ardından AAA giderek artan bir şekilde dünyanın her yerinden rapor edilmiştir. Özellikle 20. yüzyıldan sonraki göçler, ulaşım imkanlarının kolaylaşması gibi nedenlerin AAA'nın dünyada yayılmasına neden olduğu düşünülmektedir. Hastalığın Akdeniz bölgesi dışındaki Japonya, Avrupa, Çin ve Güney Amerika gibi yerlerde de görülmesi bunu desteklemektedir. Bununla birlikte, Sahra altı Afrika ülkeleri, Etiyopya, Yemen ve İskandinavya ülkeleri gibi AAA'nın bulunmadığı veya bildirilmediği ülkeler de bulunmaktadır (21).

2.4. Genetik

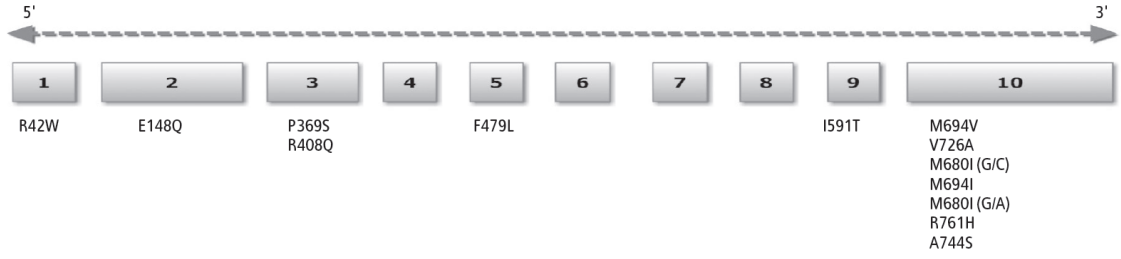
Hastalığın gelişiminden sorumlu olan MEFV geni, 16. kromozomun kısa kolunda yer almakta ve 10 ekzon içermektedir (3). MEFV geni tarafından kodlanan ve 781 aminoasit içeren protein pyrin veya marenostrin olarak tanımlanmıştır (3). Pyrin proteini, myeloid seri öncü hücrelerinde oluşturulan inflamasyonda düzenleyici görevi görür. MEFV geninde meydana gelen nokta mutasyonlar sonucunda defektif pyrinin oluşması, serözal alanlarda lökosit göçünün artışına ve inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır (25).

MEFV geninde meydana gelen 160'tan fazla mutasyonun bu hastalığa sebep olduğu bildirilmektedir (26). AAA hastalığına neden olan mutasyonların yaklaşık %75'ini M694V, M680I, V726A, M694I VE E148Q mutasyonları oluşturmaktadır (26). Sık görülen mutasyonlardan M694V; Türk, Ermeni ve Yahudilerde en sık,

M680I; Ermenilerde en sık, M694I; Araplarda en sık, E148Q; Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarda en sık görülen mutasyondur. Bu mutasyonların çoğu ekzon 2 ve 10 üzerinde yer almaktadır (26). Türkiye’de 2001 yılında yayınlanmış çok merkezli bir çalışmada en sık görülen mutasyonun M694V olduğu gösterilmiş, bu mutasyonu M680I ve V726A izlemiştir (24). Yapılan çalışmalar sonucunda, mutasyon ile klinik semptomların başlaması ve hastalığın şiddeti arasında ilişki olduğu saptanmıştır. MEFV gen mutasyonu homozigot olan hastalarda, klinik semptomların daha şiddetli olduğu saptanmıştır (27). Klinik bulguları AAA ile uyumlu olan hastada MEFV geninde mutasyon saptanmış olması tanıyı desteklemektedir . Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi MEFV geninde meydana gelen mutasyonları % 100 sensitivite ve spesifite ile tanımlayabilmektedir (28). Farklı toplumlardaki mutasyonların AAA ile ilişkileri Tablo 2.1’de gösterilmiştir (21).

Tablo 2.1. Farklı toplumlarda sık görülen mutasyonlar

Kuzey Afrika Yahudileri	M694V, E148Q
Irak Yahudileri	V726A, M694V, E148Q, M680I
Askenazi Yahudileri	E148Q, V726A
Araplar	V726A, M680I, M694V, M694I, E148Q
Türkler	M694V, M680I, V726A, E148Q
Ermeniler	M694V, M680I, V726A, E148Q
Japonlar	M694I, [L110P; E148Q], R761H, E84



Şekil 2.1. Sık görülen mutasyonların MEFV genindeki bölgeleri (29)

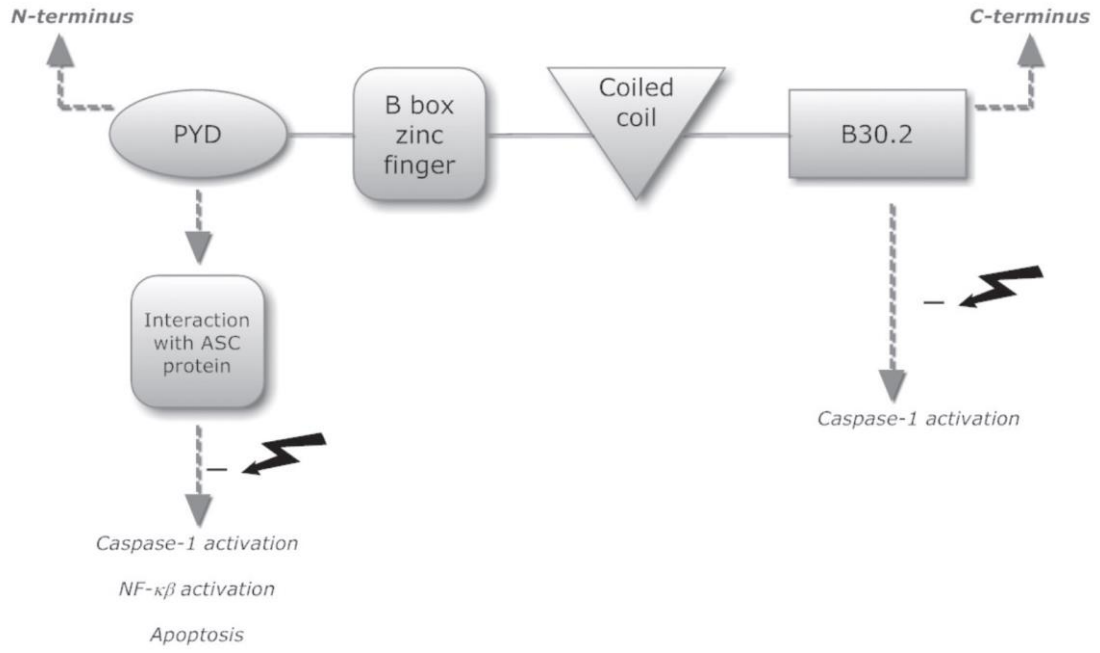
2.5. Patogenez

Ailevi akdeniz ateşi hastalığının patogenezinin ortaya konması MEFV geninin bulunması ile olmuştur. MEFV geni 1997 yılında tanımlanmıştır. MEFV geni 3505 nükleotid içermekte ve 10 ekzondan oluşmaktadır. MEFV geni pyrin isimli bir proteini kodlamaktadır (20).

Pyrin proteini, dört fonksiyonel bölge içermektedir: Amino (N) ucu PYRIN bölgesi (PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir), B box zinc finger bölgesi (BB-ZF) “Coiled coil” bölgesi (CC) ve karboksi (C) ucu B30.2 bölgesi. Her bölgenin kendine özgü protein-protein etkileşimleri vardır (30).

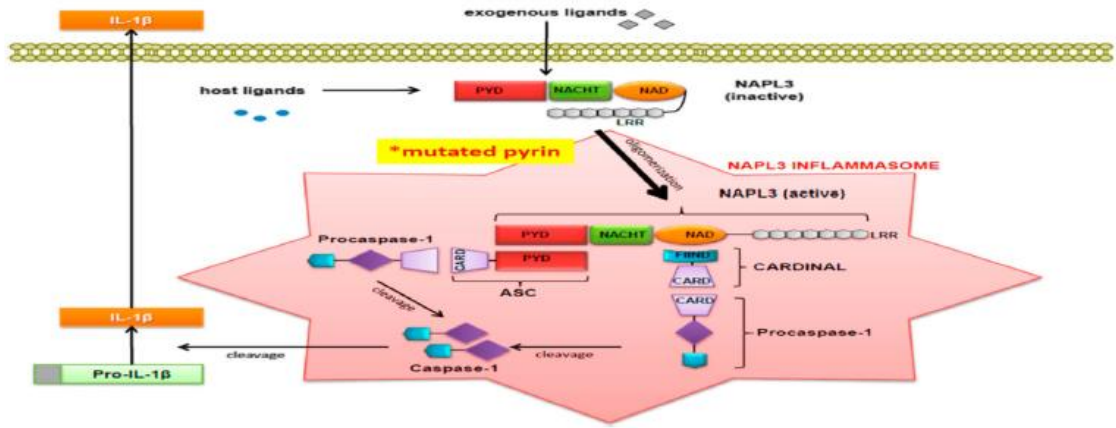
Pyrin proteinin fonksiyonel rolü hakkında halen uzlaşılmış bir hipotez yoktur. Bununla birlikte, bu molekülün birincil fonksiyonunun inflamatuvar cevabı bastırmak olduğu varsayılmaktadır. Pyrinin fonksiyonuna ışık tutmak amacıyla yapılan çalışmalarda, AAA’da pyrin ile ilişkili ASC (apoptosis-associated speck like protein with a CARD) proteini saptanmıştır. ASC protein apoptoz, IL-1’nin işlenmesi ve salgılanması ile ilişkili prokaspaz-1’in oluşturulması ve aktivasyonu, inflamatuvar cevabın başlaması ve yayılmasında görevli bir transkripsiyon faktörü olan NF-κB’nin aktivasyonunda rol oynamaktadır. ASC, prokaspaz-1’i aktive eder. Aktif kaspaz-1, pro-IL-1’i IL-1’e çevirir ve IL-1, kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatır (31, 32).

Ayrıca pyrin B30.2 bölgesi aracılığıyla ASC’ye bağlanarak, kaspaz-1 aktivasyonunu ve IL-1 üretimini düzenler. AAA hastalarındaki mutasyonlar genellikle B30.2 bölgesini etkiler ve sonuçta IL-1 aktivitesi artarak, inflamatuvar ataklar ortaya çıkar (33).



Şekil 2.2. Pyrin proteininin bölgeleri (29)

İnflamazomlar, hem doğal hem de adaptif immün sistemlerde önemli rol oynayan multiprotein kompleksleridir. İnflamasyonda rol alan en önemli sitokin olan IL-1β'nin sentezi için gerekli olan nükleotit bağlanma alanı NALP-3'tür. NALP-3; NOD-like reseptör ve nükleotid binding domain like reseptör ile ilişkili sensör molekülleri ile ilişkilidir. Bu gruptaki en etkili üye çok çeşitli uyarıcılar tarafından aktive edilen NLRP-3'tür. Aktive olan NLRP-3, IL-1β'nin bölünmesine ve aktivasyonuna yol açar. Pyrinin prokaspaz-1 aktivasyonunu baskıladığı ve bu nedenle NALP3 inflamatuvar aktivasyonuna ve interlökin-1β üretimine müdahale ettiği varsayılmıştır (34, 35).



Şekil 2.3. Otoinflamatuvar hastalıklardaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki. Antijenik uyarı ile NLRP3 inflamazomunun aktive olması ile pro-IL-1 β , aktif formu IL-1 β 'ya dönüşüp, artarak AAA patogenezinde etkili olmaktadır (36).

2.6. Klinik

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının klinik tablosunu tekrarlayan ateş ve serözit atakları oluşturur. Atakların sıklığı değişken olup, atak aralarında hasta tamamen sağlıklıdır. Hastalar çok uzun bir dönemi ataksız geçirebilirler. Hastaların %90'ında ilk atak 20 yaşından önce ortaya çıkar. Atağın süresi çoğunlukla 1-3 gün arasında değişmesine rağmen daha uzun veya daha kısa süren ataklar olabilir. Tetikleyici etkenler genellikle bilinmemekle birlikte enfeksiyonların veya stresin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ataklar çoğunlukla herhangi bir bulgu vermeksizin ani olarak ortaya çıkar ve kendini sınırlar. Bazı hastalarda sinirlilik, baş dönmesi, iştah artışı, tat duyusunda değişiklikler gibi çeşitli duysal ve fiziksel şikâyetler prodromal belirti olabilir. Ataklarda bulunan klinik bulgular çeşitli şekillerde olabilmesine karşın en sık görülen atak şekli; ateş, karın ağrısı ve eklem bulgularının bir arada olduğu atak şeklidir (37).

Ailevi Akdeniz ateşi hastaları klinik olarak üç fenotipe ayrılır:

- Fenotip 1; sıklıkla çocukluk veya ergenlik çağında başlayan peritonit, sinovit veya plörit ile beraber, kısa süreli ateşli ataklar ile karakterizedir.
- Fenotip 2; kendini başlıca nefropati ile gösteren AA amiloidozis tablosu olarak tanımlanabilir. Bu konu tartışmalı olmakla beraber aşağıdaki 3 kriterden birinin olması hastaya fenotip 2 tanısını koydurabilir:

1. Ailesinde AAA öyküsü olan bir kimsede, AAA veya sekonder

amiloidozise neden olacak bir hastalık olmamasına rağmen biyopsi ile gösterilmiş AA tipi amiloidozis olması,

2. Biyopsi ile AA tipi amiloidozis saptandıktan sonra klasik AAA ataklarının ortaya çıkması,

3. Biyopsi ile gösterilmiş AA tipi amiloidozise ek olarak hastada MEFV gen mutasyonu saptanmasıdır.

- Fenotip 3 ise; hastada AAA kliniği olmamasına rağmen MEFV gen mutasyonunun bulunmasıdır (38).

2.6.1. Ateş

Hemen hemen bütün hastaların ataklarının bir döneminde ateş vardır. Bazı ataklarda veya kolşisin alan hastalarda ateş olmayabilir. Ateş 40°C'ye kadar çıkabilir. Ateş birkaç saatten dört güne kadar yüksek kalabilir, fakat genellikle 24 saatte düşer (2). Çocukluk döneminde ateş tek bulgu olabilir (39).

2.6.2. Karın Ağrısı

Ailevi Akdeniz ateşinde karın ağrısı %90-95'lik oran ile en sık gözlenen semptomlardan biridir. Peritondaki aseptik serözit karın ağrısına neden olur. Ataklar genellikle 24-48 saat sürer. Karın ağrısı tek kadranda lokalize veya yaygın olabilir. Karın ağrısının şiddeti, hafif bir karın ağrısından, ağır peritonit tablosuna kadar değişiklik gösterebilir. Atak esnasında genellikle kabızlık olmasına rağmen, hastaların %10-20'sinde ishal görülebilir. Oskültasyonda bağırsak seslerinin azaldığı ve direkt grafide ileusa işaret eden hava sıvı seviyesi görülebilir (2, 40).

2.6.3. Göğüs Ağrısı

Plevra tutulumu yaklaşık %30 hastada görülür. Hastaların %5'inde plevral atak ilk bulgu olabilir. Karın ağrısı ataklarından farklı olarak plörit atakları 7 güne kadar uzayabilir. Ataklar sırasında akciğer grafisinde nadiren plevral efüzyon ve atelettazi tespit edilebilir. Plörezi genelde tek taraflıdır ve nefes alıp verme ile ağırlıdır. Plevral efüzyon eksuda tipindedir ve atak sırasında hızla geriler, 48 saat içinde kaybolur, sekel bırakmaz (2). Bazı çalışmalarda plöritin daha ağır seyirli hastalıkla ilişkili

olabileceği ve amiloidoz gelişimi için risk oluşturabileceği gösterilmiştir (41). M694V homozigot olan hastalarda, plevral tutulumun diğer mutasyonlara göre daha sık olduğu bildirilmiştir (42).

2.6.4. Eklem Bulguları

Hastaların yaklaşık %75'inde bir eklem bulgusu görülmektedir. Uzun yürüyüş, efor, egzersiz gibi bir nedenle tetiklenebilir. Genellikle ani başlangıçlıdır. Alt ekstremitede büyük eklemlerden çoğunlukla birinin katılımı 24-48 saat içinde zirve yaptıktan sonra belirti ve semptomların kendini sınırlaması ile karakterizedir. Genellikle steril bir sinovyal efüzyon mevcuttur. Ataklar genellikle kalça eklemi veya diz eklemlerinde bulunur, ancak ayak bileği, omuz, temporomandibular eklem veya sternoklaviküler eklemlerde de olabilir. Tekrarlayan monoartrit hastalığın tek bulgusu olabilir, 1-4 haftaya kadar uzayabilir, %5 hastada kalıcı olabilir (2, 29). Çoğunlukla çocukluk çağında başlayan hastalarda görüldüğü gösterilmiştir. Yaklaşık %10 hastada ilk semptomdur (10)

2.6.5. Cilt Bulguları

Ailevi Akdeniz ateşinde erizipel benzeri eritem en belirgin cilt lezyonudur. Görülme sıklığı %3-46 arasında değişmektedir. Genellikle ayak üstünde, diz ve ayak bileği arasında görülen, ağrılı, şiş ve ısı artışı olan kırmızı, keskin kenarlı deri döküntüleridir. 24-48 saat içerisinde yok olurlar. Nadiren AAA'nın ilk bulgusu olabilir. Erizipel benzeri eritem dışında alt ekstremitede purpura, cilt altı nodül, makülo-papüler döküntü ve ürtiker de görülebilir (2, 12).

2.6.6. Kas Bulguları

Ailevi Akdeniz ateşinin sık görülen bulgularından biri de miyaljidir ve hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Genelde efor veya uzun süre ayakta kalma sonrası ağrı ortaya çıkar, sıklıkla ciddi olmayıp birkaç saatten birkaç güne kadar devam edebilir. İstirahat veya non-steroid antiinflamatuvarlar (NSAİİ) bulguların düzelmesine yardımcı olur (10, 43).

2.6.7. Uzamış Febril Miyalji

Uzamış febril miyalji genelde her iki alt ekstremitede, iki taraflı, çok şiddetli kas ağrısı ve hassasiyetin eşlik ettiği bir durumdur. Eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış, lökositoz ve hiperglobulinemi vardır. Kolşisin ve NSAİİ'lere cevap vermezler. Tedavi edilmezse şikayetler 6-8 hafta devam edebilir. Tedavisinde kortikosteroidler kullanılır (40, 44). Streptokokal enfeksiyonların bu durumu tetikleyebileceği düşünülmektedir (40).

2.6.8. Amiloidoz

Amiloidoz, hastalığın prognozunu belirleyen en önemli komplikasyondur. Kolşisinin tedavide kullanılmaya başlanmasından önce 40 yaşın üzerindeki AAA hastalarında amiloidoz görülme oranı %75 gibi yüksek oranlarda bildirilmiş ancak kolşisin tedavisi sonrası bu oran %5'e kadar gerilemiştir (12). Ailede amiloidoz, AAA öyküsü bulunması, akraba evliliği, hastalığın erken yaşta başlaması ve tanıda gecikme durumunda hastada amiloidoz görülme riskinin arttığı bildirilmiştir (11, 43). Amiloidoz gelişen AAA hastalarında, amiloidoz gelişmeyen gruba göre göğüs ağrısı, artrit, erizipel benzeri döküntünün daha sık görüldüğü ile ilgili yayınlar mevcuttur (41).

2.6.9. Vaskülit

Vaskülitler, AAA hastalığı ile birlikte görülme sıklığı en yüksek olan hastalık grubudur. AAA atağının klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları, vaskülitte benzerlik gösterebilir. Bu yüzden vaskülitin hem ayırıcı tanı olarak, hem de AAA ile birlikte olabileceği akla gelmelidir. AAA hastalığında Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve poliarteritis nodosa (PAN) görülme sıklığı sağlıklı popülasyona göre daha yüksektir. AAA hastalarının yaklaşık %5'inde HSP görüldüğü bildirilmiştir (45, 46).

Schwartz ve arkadaşları tarafından, Behçet hastalığının normal popülasyona göre AAA hastalarında daha sık olduğu gösterilmiştir. AAA ile Behçet hastalığının beraber görüldüğü hastaların etnik kökenlerine bakıldığında Türkler, Iraklılar ve Yahudilerin çoğunlukta olduğu görülmüştür (47).

2.6.10. Splenomegali, Hepatomegali

Ailevi akdeniz ateşi hastalarında yapılan bir çalışmada splenomegali varlığı %34, hepatomegali varlığı %3 olarak bildirilmiştir (48). Splenomegali genel olarak inflamasyona ikincil bir durum olarak değerlendirilmiştir. Nadiren, amiloidin dalakta birikimine bağlı splenomegali gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, AAA ile non-amiloid karaciğer hastalığı arasında ilişki gösterilememiştir (49).

2.6.11. Nörolojik Bulgular

Ailevi akdeniz ateşi hastalarında atak sırasında baş ağrısı görülebilir. Az da olsa bazı vakalarda meninks irritasyon bulgusu ve bununla beraber beyin omurilik sıvısında (BOS) protein ve hücre artışı saptanmıştır. Ayrıca elektroensefalografide anormallikler ve febril konvüzyonlar bildirilen vakalar da bulunmaktadır. Nadiren aseptik menenjit gelişebilir. Tekrarlayan aseptik menenjit de gelişebilmektedir (50).

2.6.12. Diğer Bulgular

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile AAA birlikteliğinin, Türklerde %0,1 olduğu ve bu durumun genel popülasyondaki İBH görülme sıklığına göre (< %0,1) yüksek olduğunu bildiren yayımlar mevcuttur (11).

Fertilite; tedavi edilmemiş AAA hastalarında, fazla sayıda atak geçiren veya amiloidoz olan hastalarda azalmıştır. Kolşisin tedavisi fertilitiyi artırır ancak bazı durumlarda oligospermi veya azospermiye neden olabilir.

Skrotal tutulum çocuklar ve genç erişkinlerde daha sık görülür. Şişlik, kızarıklık ve hassasiyet ile kendini belli eder. Anatomik sekel bırakmadan 12-24 saat içerisinde kendiliğinden iyileşir. Genellikle tek taraflı oluşur. Erkek hastalarda sadece skrotal şişlik AAA'nın ilk belirtisi olabilir. Tekrarlayan orşitlerde ayırıcı tanıda AAA akla gelmelidir. Atakta tunika vajinalis tutulumuna bağlı erkek hastalarda testis torsiyonu gelişebilir (51).

Yapılan çalışmalarda AAA hastalarında kontrol grubuna göre depresyona daha fazla yakınlık olduğu gösterilmiştir (52).

2.7. Laboratuvar

Ailevi Akdeniz ateşinde tanı, klinik özellikler, aile öyküsü, kolşisin tedavisine yanıt ve diğer herediter periyodik ateş sendromlarının ekarte edilmesi ile konulmaktadır. AAA için spesifik bir laboratuvar testi mevcut değildir. En önemli laboratuvar özelliği; AAA atağı esnasında C reaktif protein (CRP), ESH, serum amiloid A (SAA), fibrinojen, lökosit sayısı, gibi inflamasyon göstergelerinde belirgin yükselme ve atak sonrası dönemde yine aynı testlerde hastaların çoğunda normale dönme olmasıdır (53). Bunun yanında subklinik inflamasyonun devam ettiği vakalar da mevcuttur. Atak sırasında geçici albüminüri ve hematüri olabilmektedir. Devam eden proteinüri varlığında ise amiloidoz göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ayrımın yapılabilmesi için hastanın mutlaka atak döneminde ve ataksız dönemde değerlendirilmesi gerekmektedir (54, 55).

2.8. Tanı

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığı için özel bir tanı yöntemi yoktur. Tanıya klinik bulgular, diğer herediter periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisin tedavisine yanıtı göre ulaşılır. MEFV gen mutasyon analizi, sadece şüphelenilen olgularda tanının desteklenmesi için kullanılır ve bazı olgularda kesin tanıyı koydurmaz. Mutasyon saptanmayan AAA hastaları da vardır. Taşıyıcılık oranları yüksek olduğu için sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir. Şüphelenilen olgularda atak sırasında ve atak sonrasında akut faz reaktanları göz önüne alınmalıdır. Bunlar da hastalık lehine yorumlanırsa kolşisin ile 3-6 ay süreyle deneme tedavisine başlanır. Bu süre sonunda atak sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma olursa ya da ataklar tamamen kaybolursa AAA tanısı konulur (56). Tanıya yardımcı olması amacıyla Tel-Hashomer ve ark.'nın ve Livneh ve ark.'nın önerdiği AAA tanı kriterleri kullanılabilir (1, 57). Yalçinkaya ve ark.'nın 2009 yılında yaptığı çalışmada AAA'da yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterler Tel-Hashomer kriterlerinin çocuklarda tanısal yaklaşımda eksiklikleri olması nedeniyle geliştirilmiş ve hastaların klinik tanı almasına kolaylık sağlamak amaçlanmıştır (4).

Tablo 2.2. Livneh ve arkadaşlarının önerdiği kriterler (57)

<p>Major kriterler:</p> <p>Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Yaygın peritonit2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)4. Yalnızca ateş5. İnkomplet abdominal ataklar
<p>Minör kriterler:</p> <ol style="list-style-type: none">1. İnkomplet göğüs atakları2. İnkomplet artrit atakları3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı4. Kolşisine iyi cevap
<p>İnkomplet ataklar:</p> <p>Vücut ısısının $<38^{\circ}\text{C}$ olması</p> <p>Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta)</p> <p>Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması</p> <p>Lokalize abdominal ataklar</p> <p>Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu</p>
<p>Destekleyici Kriterler:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ailesinde AAA bulunması2. Etnik köken3. Atakların 20 yaşından önce başlaması4. Atağın ciddi yatak istirahat gerektirmesi5. Atakların kendiliğinden geçmesi6. Ataklar arası semptom olmaması7. Geçici inflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı)8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi varlığı10. Akraba evliliği
<p>Kesin tanı: 1 major kriter veya;</p> <p>En az 2 minör kriter veya;</p> <p>1 minör 5 destekleyici kriter veya;</p> <p>1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.</p>

Tablo 2.3. Tel-Hashomer kriterleri (1)

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
Serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş	Tekrarlayan ateş
Predispozan hastalığın olmadığı AA tip amiloidoz	Erizipel benzeri eritem
Kolşisin tedavisine iyi yanıt	Birinci derece akrabalarda AAA
KESİN TANI: 2 major veya 1 major + 2 minör kriter	OLASI TANI: 1 majör + 1 minör kriter

Tablo 2.4. Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçınkaya kriterleri (4)

ATEŞ: Aksiller sıcaklık >38°C, 6-72 saat süren, ≥3 atak
KARIN AĞRISI: 6-72 saat süren, ≥3 atak
GÖĞÜS AĞRISI: 6-72 saat süren, ≥3 atak
ARTRİT: 6-72 saat süren, ≥3 atak, oligoartrit
AİLEDE AAA öyküsü olması
Yukarıdakilerden 2 veya daha fazla kriterin olması ile tanı konulur.

2.9. Hastalık Ağırlık Skorlaması

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının klinik ciddiyetini değerlendirmede tanımlanmış farklı skorlama sistemleri mevcuttur. Çoğunlukla kullanılan skorlama sistemi Pras ve ark.'nın yapmış olduğu skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemi kriterlerinde hastalığın başlangıç yaşı, aylık atak sayısı, artrit özelliği, erizipel benzeri eritemin varlığı, amiloidoz varlığı ve kullanılan kolşisin dozuna göre hastalara puanlar verilmektedir. Puanlama sonucuna göre, hafif hastalık (3-5 puan), orta hastalık (6-8 puan), ağır hastalık (9 ve üzeri puan) olarak sınıflandırılmıştır (58).

Tablo 2.5. Pras ağırlık skorlama sistemi (58)

		Skor
Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)	>10 yaş	2
	6-10 yaş	3
	<6 yaş	4
Atak Sayısı(/ay)	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artrit	Akut	2
	Uzamış	3
Erizipel Benzeri Eritem		2
Amiloidoz		3
Kolşisin Dozu(mg/gün)	1	1
	1.5	2
	2	3
	>2	4

2.10. Ayırıcı Tanı

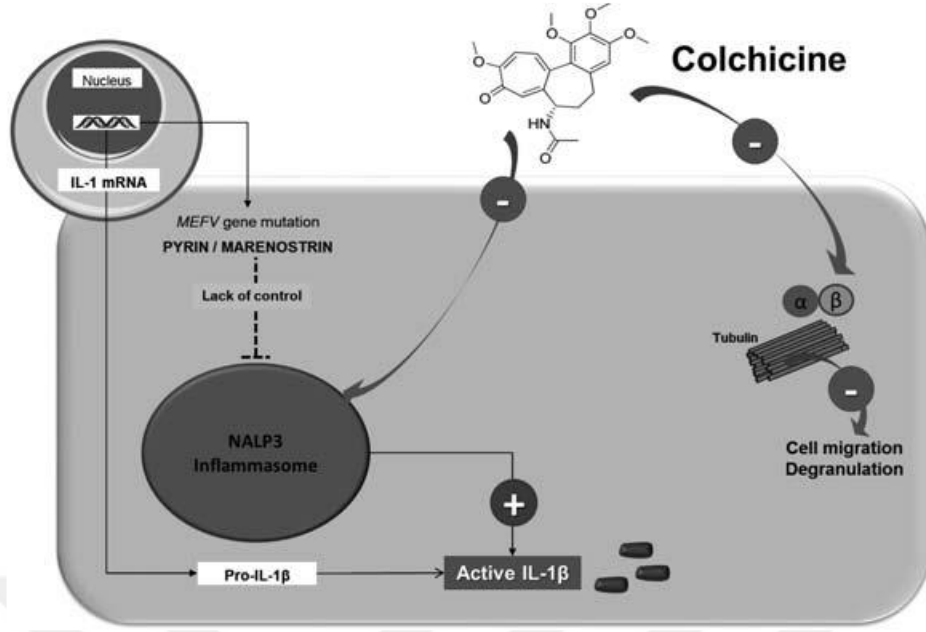
Yüksek ateş ve karın ağrısı, akut apandisit başta olmak üzere tüm akut karın nedenleri ile karışabilir. Plevral ataklarda tekrarlayan pulmoner emboli, otoimmün hastalıklar veya enfeksiyöz nedenler ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Eklem bulgularının varlığında septik artrit ve diğer artrit nedenleri dışlanmalıdır. Özellikle çocuklarda, Juvenil İdiopatik Artrit (JİA), Akut Romatizmal Ateş , Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), PAN ve HSP düşünülmesi gereken hastalıklardır (59). Hastalığın diğer kalıtsal periyodik ateş sendromlarından ayırıcı tanısının yapılması gerekir. AAA dışında kalıtsal periyodik ateş sendromları; Tümör Nekrozis Faktör Reseptör ile İlişkili Periyodik sendromu , Hiperimmunoglobulin D sendromu , Muckle–Wells sendromu , Ailevi Soğuk Ürtikeri , Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Eklem sendromu ve Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit ve Adenopati (PFAPA) sendromunu içerir (10, 38).

2.11. Tedavi

Ailevi Akdeniz ateşi otoinflamatuvar hastalıklar içinde en sık görülenidir. Genel olarak uygun ilaç kullanımı ve izlem ile iyi kontrol edilebilir. Bununla birlikte hastayı izleyen hekimin klinik yaklaşımı, coğrafi bölge, mevcut sağlık kaynakları gibi durumlardan dolayı klinik sonuç etkilenebilmektedir (60). AAA'da tedavinin nihai hedefi, atakların tam kontrolünü sağlamak ve ataklar arasında subklinik inflamasyonu en aza indirmektir (29).

AA amiloidozu, kontrol edilmemiş AAA'nın en ciddi komplikasyonudur, böbrek yetmezliği ve erken ölümlerle sonuçlanır. Amiloidoz gelişimi, çoğu hastada, kronik inflamatuvar aktivitenin baskılanmasıyla önlenir. Ayrıca, inflamatuvar aktivitenin tamamen baskılanması, ilerlemeyi önleme ve mevcut amiloidozu tersine çevirme potansiyeline sahiptir (60). Bir çalışmada kolşisin tedavisi alan AAA hastalarının %1.7'sinde proteinüri görülürken, kolşisin tedavisi almayan hastaların %48'inde proteinüri görülmüştür. Diğer amiloid biriken organlar dalak, adrenal bezler, karaciğer ve bağırsaklardır (61).

Klinik tanı konulduktan sonra en kısa sürede tedaviye kolşisin ile başlamak gerekir. Kolşisin 1970'li yılların başından itibaren AAA hastalarında kullanılmaya başlanmıştır (18, 19). Kolşisin makrofajlarda TNF- α sentezini, kemotaktik faktörlerin ve pro-inflamatuvar ajanların sentezini inhibe eder. Kolşisin mikrotübül fonksiyonlarını bozarak nötrofillerinin kemotaksisini bozar ve NLRP3 inflamazomu üzerinden sitokin salınımı baskılayarak etkisini gösterir (62).



Şekil 2.4. Kolşisin etki mekanizması (62)

Kolşisin, AAA ataklarının ve buna bağlı amiloidozun önlenmesinde çok etkilidir (63, 64). Çocuklarda başlangıç dozu; <5 yaş ≤0,5 mg/gün, 5-10 yaş 0,5-1 mg/gün, >10 yaş 1-1,5 mg/gün olarak önerilmektedir (49, 65). Eğer hastalık aktivitesi ve amiloidoz gibi komplikasyon riski yüksekse daha yüksek dozda başlanabileceği önerilmiştir (66, 67).

Kolşisin başlandıktan sonra, atak sıklığı ve şiddeti üzerindeki etkisini gözlemlemek için hastalar 3-6 ay boyunca yakından takip edilmelidir. Uzmanların çoğu düşük doz ile başlamayı ve terapötik etkiye ve hastanın toleransına göre dozu arttırmayı tercih eder (68). Hastanın toleransına göre tek doz ya da bölünmüş dozlarda verilebilir. Kolşisin uzun süreli kullanımda güvenli bir ilaçtır (2). En sık karın ağrısı, hiperperistaltizm, ishal veya kabızlık gibi gastrointestinal sistem yan etkisi görülmektedir. Hastalarda laktoz intoleransı da görülebilmektedir. Bu durum diyetten süt ürünlerinin çıkarılması ve günlük dozun kısa süreli modifikasyonu ile gerilemektedir (69). Hastalarda nadir yan etkiler olarak azospermi, alopesi, nötropeni, karaciğer enzimlerinde hafif yükselme, periferik nöropati görülebilmektedir. Bunların hemen hepsi geçicidir (60).

Fiziksel ve duygusal stres atakları tetikleyebilir. Bu dönemlerde ilaç dozu geçici olarak arttırılabilir. Tedavi yanıtı, toksisite ve tedaviye uyum en az 6 ayda bir

değerlendirilmelidir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, CRP, ESH, kas enzimleri ve proteinüri takibi gerekir. Karaciğer enzimlerinin normalin üst sınırının iki katını geçmesi durumunda, kolşisin azaltılmalı ve neden daha fazla araştırılmalıdır. Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda, kolşisin toksisitesi riski çok yüksektir ve bu nedenle toksisite kanıtları rutin olarak araştırılmalı ve kolşisin dozu buna göre azaltılmalıdır. Çünkü böbrek fonksiyonlarının bozulma sebebi amiloidoz da olabilir (60, 62).

Kolşisin toksisitesinin nedenleri önerilen dozun aşılması, karaciğer ve böbrek yetmezliği, başka ilaç kullanımı (makrolid, ketokonazol) olabilir (70).

Ataklar sırasında şikayetleri hafifletmek için NSAİİ'ler kullanılabilir. Glukokortikoid kullanımı önerilmemektedir. Sadece uzamış febril miyalji durumunda glukokortikoid kullanmak gerekir (60).

Atak sıklığının artması ve subklinik inflamasyonun devam etmesi durumunda dozu arttırmak gerekir. Çocuklarda önerilen maksimum doz 2 mg /gündür. Doz arttırılırken hasta yakın takip edilmelidir. Halen ataklar devam ediyorsa kolşisine yanıtızsızlık akla gelmelidir (60, 71). Kolşisine yanıtızsızlığı açıklayabilecek mekanizmalar arasında, azalmış uyumluluk, azalmış gastrointestinal emilim veya azalmış intralökosit konsantrasyonu ve AAA'ya klinik olarak benzerlik gösteren diğer otoinflamatuvar hastalıklardan birisinin varlığı olabilir. İlk yapılması gereken, kolşisin ile uyumlu olmayan hastalara göre kolşisine "gerçek" yanıt vermeyen hastaların tespitini içermelidir. İkinci olarak uyumsuz hastaların oranını düşürmek için çaba gösterilmelidir (9, 71).

Bununla birlikte hastalarda, kolşisin tedavisine şaşırtıcı derecede yüksek bir uyumsuzluk oranı vardır. Hastaların günlük kolşisin almamaları için sunduğu nedenler arasında, ilacın potansiyel olarak yaşam boyu kullanımına ilişkin spesifik olmayan kaygılar, şişkinlik ve ishal gibi olumsuz etkiler, doğurganlık ve cinsel fonksiyon ile ilgili endişeler ve doğmamış çocuklara zarar verebileceği ile ilgili endişeler bulunmaktadır. Adölesan hastalar arasında, öngörülen dozdan sapma, kasıtlı olarak manipülatif davranışın bir özelliği olabilir, ancak daha sık olarak rahatsızlık, yan etki korkusu, utanç ve tembellik ile ilişkilidir (8, 9).

Literatürde AAA hastalarının %30-40'ının kolşisine kısmi yanıt verdiği, tedaviye uyumsuz hastalar çıkarıldığı zaman %5-10'luk bir hasta grubunun kolşisine dirençli olduğu düşünülmektedir. Tolere edilen maksimum kolşisin dozuna cevap vermeyen tedaviye uyumlu hastalar kolşisine yanıtız veya dirençli olarak kabul edilebilir; alternatif biyolojik tedaviler bu hastalarda endikedir (2, 7, 72).

2.11.1. Biyolojik Ajanlar

Ailevi Akdeniz ateş hastalarında pyrin, kaspaz-1 aktivitesini düzenleyemediği için TNF, interlökin (IL)-1, IL-6 ve IL-8 artmıştır. Bu yüzden tedavide bu hedefleri etkileyen ilaçlar kullanılabilir (62).

2.11.1.1. TNF- α İnhibitörleri

Bu grupta adalimumab, infliksimab ve etanercept bulunmaktadır. Özellikle kronik artrit ve sakroileit eşlik eden hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Hastalığın patogenezi anlaşıldıkça IL-1 antagonisti ilaçlar daha çok tercih edilmeye başlanmıştır (62, 73).

2.11.1.2. IL-1 Antagonistleri

İnterlökin-1, iki molekül türünden (IL-1 a ve IL-1b) oluşan anahtar bir proinflamatuvar sitokindir. Bu grupta riloncept, anakinra ve canakinumab bulunmaktadır.

Riloncept; IL-1 reseptörünün ekstrasellüler kısmı ve IL-1 reseptör aksesuar proteinini içeren bir füzyon proteinidir. Dolaşımda bulunan IL-1'i bağlar (62).

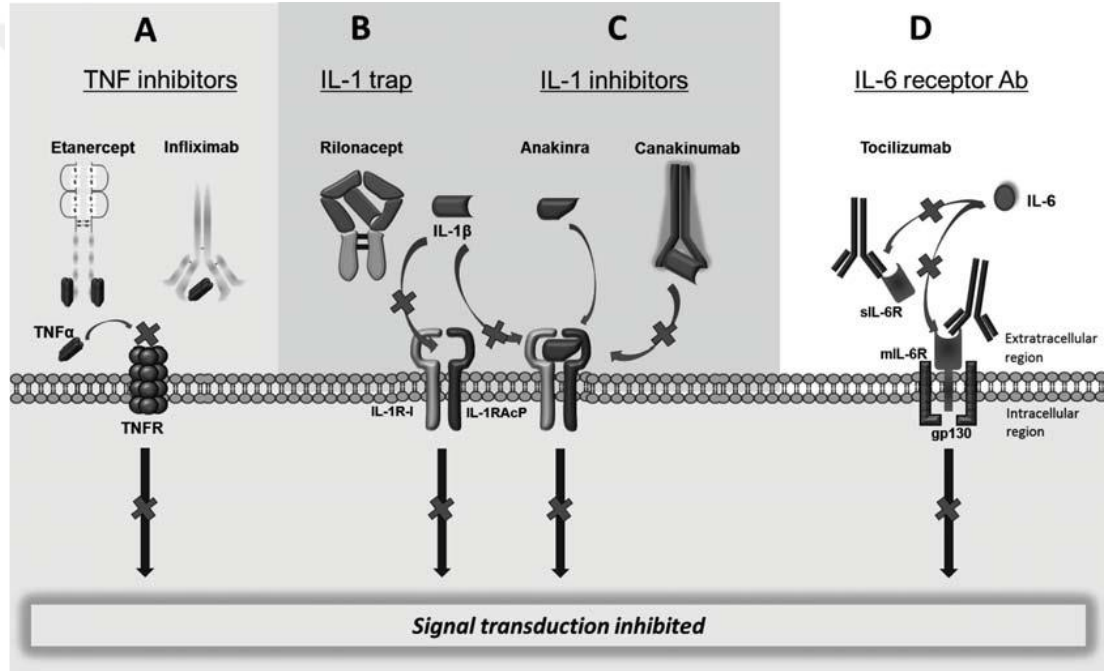
Anakinra; rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir. Çocuklarda kullanım dozu 1 mg/kg/gün dozunda her gündür. Subkutan uygulanır (62, 74).

Canakinumab, insan anti-IL-1 β monoklonal antikorudur. Etki mekanizması IL-1 β 'yi bağlayarak, proinflamatuvar etkisini nötralize etmektir. Canakinumab'ın anakinra ve riloncept'e göre IL-1 β 'e özgünlüğü yüksektir. Canakinumab, anakinradan (26 gün) daha uzun yarı ömre sahiptir, 1-2 ayda bir uygulanabilir ve

etkisi daha uzun sürebilir. Yan etki profili açısından diğer ajanlardan daha güvenlidir (62, 75, 76).

2.11.1.3. IL-6 Reseptör Antikoru

Bu grupta tocilizumab bulunmaktadır. Tocilizumab, genetik olarak tasarlanmış bir monoklonal antikordur. Tocilizumab IL-6'nın reseptöre bağlanmasını inhibe eder ve sonraki sinyal iletimini inhibe ederek sitokinin etkilerini engeller (62, 77). Yapılan bir çalışmada amiloidozu ve subklinik inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Dört haftada bir intravenöz uygulanır (62, 78).



Şekil 2.5. Biyolojik ajanların etki mekanizmaları (62)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Yöntemi

Bu çalışmaya 1 Haziran – 31 Temmuz 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Hastanesi Çocuk Romatoloji Bölümü'ne başvuran ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile izlenen 151 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tedaviye uyumlarını değerlendirmek için, tedavi uyum ölçeği doldurtulmuş, dosyaları ve bilgisayar kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir (takip formu Ek-1'de sunulmuştur). Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Hastanesi 28.05.2019 tarihli etik kurul onayı (Ek 3) ile başlanmıştır.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri Ve Çalışmanın Yürütülmesi

1 Haziran – 31 Temmuz 2019 tarihleri arasında Çocuk Romatoloji Bölümü'ne başvuran, 0-18 yaş arasında olan, Yalçinkaya ve ark.larının tanı kriterlerini karşılayan, en az 6 aydır kolşisin tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tanıda Yalçinkaya ve ark.larının kriterlerini sağlamayan, dosya verileri eksik olan, anket verilerini doldumayan/dolduramayan, kolşisin tedavi süresi 6 aydan kısa olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 3.1. Çocukluk çağında AAA tanısı için belirlenen Yalçinkaya kriterleri (4)

ATEŞ: Aksiller sıcaklık >38°C, 6–72 saat süren, ≥3 atak
KARIN AĞRISI: 6–72 saat süren, ≥3 atak
GÖĞÜS AĞRISI: 6–72 saat süren, ≥3 atak
ARTRİT: 6–72 saat süren, ≥3 atak, oligoartrit
AİLEDE AAA öyküsü olması
Yukarıdakilerden 2 veya daha fazla kriterin olması ile tanı konulur.

Hastaların önceden hazırlanmış takip formuna uygun olarak, adı soyadı, yaşı, cinsiyeti, şikayet başlama yaşı, tanı yaşı, atak şikayetleri, atak tipi, atak sıklığı, aile öyküsü, ailede amiloidoz/böbrek yetmezliği varlığı, takip süresi, laboratuvar bulgularından atak ve atak dışı döneme ait lökosit sayısı, ESH, CRP değerleri, genetik inceleme sonuçları, kolşisin dozu (mg/kg/gün), eşlik eden diğer hastalıklar ve kullandığı ilaç bilgileri kaydedildi.

Üç ay boyunca maksimum tolere edilebilen kolşisin dozunu almasına rağmen ayda en az 1 atak geçiren ve atak dışı dönemde akut faz reaktanlarından (CRP, ESH, SAA) en az ikisi yüksek saptanan hastalar kolşisin tedavisine direçli olarak kabul edildi.

Hastalardan onam alınarak; tedavi uyumunu göstermek için geliştirilmiş ve AAA hastalarında kullanılması uygun bulunmuş MASIF tedavi uyum ölçeği uygulandı (Ek-2'de sunulmuştur). 7 yaş altındaki hastaların sadece ebeveynlerinin, 7 yaş üstündeki hastaların ebeveynleri ile beraber kendilerinin soruları cevaplamaları istendi. Hastaların ölçek puanları hesaplanarak kaydedildi.

Ölçek 18 sorudan oluşmaktadır ve sorular 4 grupta sınıflandırılmıştır. İlk grup "ilaç hakkında bilgi" (1, 10, 13 ve 16. sorular), ikinci grup "tedaviye bağlılık" (2, 5, 6, 8, 15, 17. sorular), üçüncü grup "ilaç kullanımının önündeki engeller" (4, 7, 12, 14, 18. sorular), dördüncü grup ise "uyumu artırabilecek faktörler" (3, 9, 11. sorular) olarak belirlenmiştir. İlaça uyum değerlendirme ölçeğinde her soru; 'kesinlikle katılıyorum' (1 puan), 'katılıyorum' (2 puan), 'fikrim yok' (3 puan), 'katılmıyorum' (4 puan), 'kesinlikle katılmıyorum' (5 puan) şeklinde cevaplanıp puanlandırıldı. Çalışmada ilaca uyum puanı cut-off değeri 60 olarak hesaplandı. Yüksek puanlar ilaca daha iyi uyumu gösterdi.

Hastalar, tedavi sürecinde hastalık ağırlığını belirlemek amacı ile Pras ağırlık skorlaması ile değerlendirildi. Ağırlık skorunun hesaplanması için, hastalık başlangıç yaşı, geçirilen atak sayısı, artrit, erizipel benzeri eritem, amiloidoz öyküsü ve kolşisin dozu (mg/m²/gün) kaydedildi. Skoru 3-5 olanlar hafif, 6-8 olanlar orta, >9 olanlar ağır hastalık olarak gruplandırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n,% değerleri, sürekli verilerde ise ortanca minimum-maksimum değerleri ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare ve Fisher testleri kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. Ölçümsel veriler normal dağılım varsayımı için Kolmogrov-Smirnov testleri ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ve Wilcoxon testi kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. İki ölçümsel verinin korelasyonun incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Analizler IBM © SPSS programı 20 sürümü ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Bu çalışmaya 1 Haziran – 31 Temmuz 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Hastanesi Çocuk Romatoloji Bölümü'ne başvuran AAA tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arasında olan 151 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve dağılımı

Cinsiyet	Erkek	66 (43,7)
n (%)	Kız	85 (56,3)
Yaş (yıl)		
Ortanca (min-maks)		12 (2,5-18)
Şikayet Başlangıç Yaşı (yıl)		
Ortanca (min-maks)		4 (1-16)
Tanı Konulma Yaşı (yıl)		
Ortanca (min-maks)		6 (1,5-17)
İzlem Süresi (yıl)		
Ortanca (min-maks)		4,3 (0,5-15,9)
Ailede AAA Tanısı	Var	92 (60,9)
n (%)	Yok	59 (39,1)
Akraba Evliliği	Var	40 (26,5)
n (%)	Yok	111 (73,5)
Ailede Amiloidoz	Var	25 (16,6)
n (%)	Yok	126 (83,4)

4.2. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Ailevi Akdeniz ateşi atağı sırasında hastaların 115'inde (%76,2) karın ağrısı saptandı. Bunu sırası ile hastaların 97'sinde (%64,2) görülen ateş, 54'ünde (%35,8) görülen artralji, 40'ında (%26,5) görülen artrit, 37'sinde (%24,5) görülen göğüs ağrısı, 20'sinde (%13,2) görülen erizipel benzeri eritem izledi. (Tablo 4.2).

Diğer sık görülen bulgulardan bacak ağrısı 49 hastada (%32,5), halsizlik 15 hastada (%9,9) izlendi.

Tablo 4.2. Atak sırasındaki şikayetlerin dağılımı

		n	(%)
Ateş	Var	97	(64,2)
	Yok	54	(35,8)
Karın ağrısı	Var	115	(76,2)
	Yok	36	(23,8)
Göğüs ağrısı	Var	37	(24,5)
	Yok	114	(75,5)
Artrit	Var	40	(26,5)
	Yok	111	(73,5)
Erizipel	Var	20	(13,2)
	Yok	131	(86,8)
Artralji	Var	54	(35,8)
	Yok	97	(64,2)

Hastaların atak özellikleri incelendiğinde, en sık görülen atak tipi 80 (%53) hastada görülen ateş ve karın ağrısının beraber olduğu ataktı. Bunu sırasıyla hastaların 29'unda (%19,2) karın ağrısı, 14'ünde (%9,3) artrit, 7'sinde (%4,6) ateş, 5'inde (%3,3) ateş ve göğüs ağrısı, 1'inde (0,7) ELE şeklinde görülen ataklar izledi. 15 (%9,9) hastada tanımlanan tipler dışında ataklar izlendi. Ortalama atak sıklığı 1/yıl, ortalama atak süresi 48 saat olarak görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların atak özellikleri

	n	(%)
Atak Tipi	Ateş	7 (4,6)
	Karın ağrısı	29 (19,2)
	Göğüs ağrısı	0 (0)
	Ateş + Karın ağrısı	80 (53,0)
	Ateş + Göğüs ağrısı	5 (3,3)
	Artrit	14 (9,3)
	ELE	1 (0,7)
	Diğer	15 (9,9)
Ortalama		
Atak sıklığı (yıl)	1,0	(0,0-2,0)
Atak süresi (saat)	48,0	(24,0-72,0)

Hastaların atak sırasında CRP, ESH değerleri atak dışı dönemdeki değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların atak ve atak dışı laboratuvar özellikleri

	Atak	Atak Dışı	p^a
CRP (mg/dl)	4,6 (1,8 - 9,2)	0,3 (0,1 - 0,4)	<0,001
ESH (mm/saat)	30,0 (20,0 - 41,0)	7,0 (5,0 - 9,0)	<0,001
Lökosit (10³/uL)	9,6 (7,6 - 13,1)	6,8 (6,0 - 7,9)	<0,001

^a Wilcoxon testi

Hastaların 6'sında (%4) atak sırasında proteinüri saptandı. Atak dışında da proteinürisi devam eden bir hastaya yapılan böbrek biyopsisi ile Alport sendromu tanısının konulduğu görüldü.

Hastaların atakları kontrol eden kolşisin dozu ortanca değeri 0,029 mg/kg/gün (min-maks: 0,007-0,083 mg/kg/gün) olarak görüldü.

Hastaların eşlik eden hastalık ve bu hastalıklar için önerilen kolşisin dışı ek ilaç kullanımları incelendi (Tablo 4.5).

Otuz iki (%21,1) hastada eşlik eden hastalık mevcuttu. HSP, 7 (%4,6), JİA, 6 (%3,9), sakroileit, 3 (%1,98), hipertansiyon 2 (%1,3) hastada olmak üzere en sık görülen hastalıklardı. PFAPA, Ig A nefropatisi, membranöz glomerülonefrit, Alport sendromu, akut romatizmal kardit, aort yetmezliği, ülseratif kolit, optik nörit, epilepsi, gluten hipersensitivitesi, renal kortikal kist, over matür kistik teratom, herediter sferositoz ve vertebral, anorektal, kardiyak, trakeoözafagial, renal ve ekstremitte anomalisi birer (%0,6) hastada görüldü. Kolşisin dışı düzenli ek ilaç kullanan 25 (%16,5) hasta vardı.

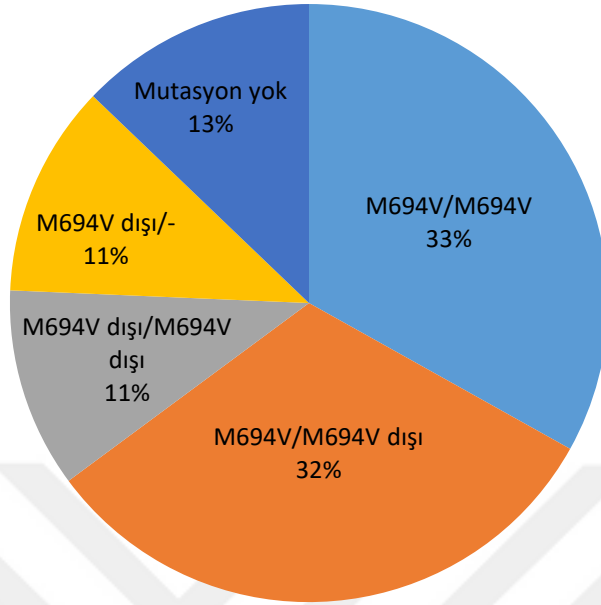
Tablo 4.5. Hastaların eşlik eden hastalık ve kolşisin dışı ilaç kullanım özellikleri

		n	(%)
Eşlik eden hastalık	Var	32	(21,1)
	Yok	119	(78,9)
Kolşisin dışı ilaç kullanımı	Var	25	(16,5)
	Yok	126	(83,5)

4.3. Hastaların Mutasyonları ve Genotip-Fenotip İlişkisi

Çalışmamızdaki 148 hastanın mutasyon bilgilerine ulaşıldı. Mutasyon özellikleri incelendiğinde en sık izlenen mutasyon 49 (%33,1) hastada M694V homozigot mutasyonuydu. Bunları sırasıyla hastaların 47'sinde (%32) M694V heterozigot, 17'sinde (%11,5) M694V dışı heterozigot, 16'sında (%10,8) M694V dışı homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar izledi. On üç (%12,8) hastada mutasyon saptanmadı. (Şekil 1)

Şekil 4.1. Hastaların mutasyon özellikleri



Hastaların mutasyonları ile tanı yaşı, atak sıklığı, atakları kontrol eden kolşisin dozu ve kolşisin direnci özellikleri ilişkisi incelendi. Günlük kullanılan kolşisin dozu M694V/M694V grubunda diğer tüm mutasyon gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,006$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların mutasyonları ve değişkenlerle ilişkisi

	M694V/ M694V	M694V/ M694V dışı	M694Vdışı/ M694V dışı	M694V dışı / -	Mutasyon Yok	p
Tanı Yaşı (Yıl) *	6,0 (1,5-16,0)	6,0 (1,5-15,0)	8,5 (3,0-17,0)	6,0 (2,0-16,0)	6,0 (2,0-13,0)	0,117 ^a
Atak Sıklığı (Adet/Yıl) *	1,0 (0,0-8,0)	1,0 (0,0-5,0)	0,5 (0,0-3,0)	1,0 (0,0-30,0)	1,0 (0,0-16,0)	0,177 ^a
Kolşisin Dozu (mg/kg/gün) *	0,033 (0,007- 0,083)	0,027 (0,011- 0,060)	0,026 (0,015- 0,041)	0,020 (0,010- 0,041)	0,027 (0,011- 0,048)	0,006^a
Kolşisin Direnci*	Var 4 (8,2) Yok 45 (91,8)	3 (6,4) 44 (93,6)	1 (6,3) 15 (93,8)	4 (23,5) 13 (76,5)	1 (5,3) 18 (94,7)	0,317 ^b

^a Kruskal Wallis testi, ^b Fisher testi *Ortanca Min-max değerler sunulmaktadır.

Hastaların mutasyonları ile atak sırasındaki şikayetleri arasındaki ilişki incelendi. M694V/M694V grubunda ELE oranı M694V/M694V dışı ve M694V dışı/M694V dışı gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların mutasyonları ile atak şikayetlerinin ilişkisi

		M694V/ M694V		M694V/ M694V dışı		M694V dışı/ M694v dışı		M694V dışı/ -		Mutasyon Yok	P	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)			n
Ateş	Var	29	(59,2)	30	(63,8)	12	(75,0)	10	(58,8)	14	(73,7)	0,679 ^a
	Yok	20	(40,8)	17	(36,2)	4	(25,0)	7	(41,2)	5	(26,3)	
Karın Ağrısı	Var	38	(77,6)	34	(72,3)	12	(75,0)	12	(70,6)	17	(89,5)	0,617 ^b
	Yok	11	(22,4)	13	(27,7)	4	(25,0)	5	(29,4)	2	(10,5)	
Göğüs Ağrısı	Var	14	(28,6)	10	(21,3)	4	(25,0)	4	(23,5)	4	(21,1)	0,941 ^b
	Yok	35	(71,4)	37	(78,7)	12	(75,0)	13	(76,5)	15	(78,9)	
Artrit	Var	20	(40,8)	8	(17,0)	1	(6,3)	4	(23,5)	6	(31,6)	0,146 ^a
	Yok	29	(59,2)	39	(83,0)	15	(93,8)	13	(76,5)	13	(68,4)	
Artralji	Var	11	(22,4)	19	(40,4)	8	(50,0)	8	(47,1)	8	(42,1)	0,126 ^b
	Yok	38	(77,6)	28	(59,6)	8	(50,0)	9	(52,9)	11	(57,9)	
ELE	Var	14	(28,6)	1	(2,1)	0	(,0)	2	(11,8)	3	(15,8)	0,001^b
	Yok	35	(71,4)	46	(97,9)	16	(100,0)	15	(88,2)	16	(84,2)	

^a Ki-kare testi, ^b Fisher testi

4.4. Hastalık Ağırlık Şiddeti ve Değerlendirilmesi

PRAS ağırlık skoruna göre hastaların ağırlık şiddeti sınıflandırıldı. Otuz bir (%20,5) hastada hafif, 97 (%64,2) hastada orta, 23 (%15,2) hastada ağır şiddette hastalık saptandı.

Hastalık ağırlık şiddeti ile mutasyonlar arasındaki ilişki incelendi. Hastalık şiddeti ağır olanlarda M694V homozigot mutasyonu, hastalık şiddeti hafif olanlarda M694V/M694V dışı ve M694V dışı/M694V dışı mutasyonu, orta hastalık şiddeti grubunda ise M694V dışı/- mutasyonu olması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,002$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastalık ağırlık şiddeti ve mutasyon ilişkisi

		M694V/ M694V		M694V/ M694V dışı		M694V dışı/ M694V dışı		M694V dışı/ -		Mutasyon Yok		p ^a
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Hastalık	Hafif	8	(25,8)	12	(38,7)	6	(19,4)	3	(9,7)	2	(6,5)	
Ağırlık	Orta	24	(25,5)	33	(35,1)	10	(10,6)	13	(13,8)	14	(14,9)	0,002
Şiddeti	Ağır	17	(73,9)	2	(8,7)	0	(0)	1	(4,3)	3	(13)	

^a Fisher testi

Hastalık ağırlık şiddeti ile demografik veriler, klinik ve laboratuvar bulguları ve atakları kontrol altına alan kolşisin dozu ilişkileri incelendi. Cinsiyet ile hastalık şiddeti arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,150).

Hastalık şiddeti orta olan hastaların yaşı, hafif ve ağır olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olarak saptandı (p=0,002).

Hastalık şiddeti hafif olanlarda şikayet başlangıç yaşı ve tanı yaşı, hastalık şiddeti orta ve ağır olanlara göre anlamlı olarak yüksek, atak süresi ve atakları kontrol eden kolşisin dozu anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p=0,006, p=0,006).

Hastalık şiddeti ağır olanlarda atak sıklığı, atak dışı dönemde bakılan CRP değeri hastalık şiddeti hafif ve orta olanlara göre anlamlı olarak yüksek olarak saptandı (sırasıyla: p=0,049, p=0,009) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastalık ağırlık şiddetinin değişkenlerle ilişkisi

		Hastalık Ağırlık Şiddeti			p
		Hafif	Orta	Ağır	
Cinsiyet n (%)	Erkek	16 (51,6)	44 (45,4)	6 (26,1)	0,150 ^a
	Kız	15 (48,4)	53 (54,6)	17 (73,9)	
Yaş Ortanca (min-maks)		14,6 (9,8-16,8)	11,2 (7,7-15,3)	14,8 (11,9-17,2)	0,002^b
Tanı Yaşı Ortanca (min-maks)		9,0 (7,0 – 14,0)	5,0 (3,0 – 7,0)	7,0 (3,5 – 9,0)	<0,001^b
Şik. Baş. Yaşı Ortanca (min-maks)		7,0 (6,0 – 12,0)	3,0 (1,5 – 5,0)	5,0 (2,0 – 6,0)	<0,001^b
Atak Sıklığı Adet/yıl		1,0 (0,0 – 2,0)	1,0 (0,0 – 2,0)	2,0 (0,0 – 5,0)	0,049^b
Atak Süresi Saat		24,0 (24,0 – 48,0)	48,0 (24,0 – 72,0)	48,0 (24,0 – 72,0)	0,006^b
Ailede AAA Öyküsü n (%)	Var Yok	22 (71,0) 9 (29,0)	58 (59,8) 39 (40,2)	12 (52,2) 11 (47,8)	0,349 ^b
ESH* n (%)		3 (10,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	0,140 ^c
CRP** n (%)		4 (13,3)	16 (16,7)	10 (43,5)	0,009^a
Kolşisin Dozu Ortanca (min-maks) mg/kg/gün		0,024 (0,017 – 0,030)	80,030 (0,023 – 0,037)	0,031 (0,027 – 0,037)	0,006^b

^a Ki-kare testi, ^b Kruskal Wallis testi, ^c Fisher testi

* Atak dışı ESH>20 mm/saat olan hastalar, ** Atak dışı CRP>0.5 mg/l olan hastalar

Hastalık ağırlık şiddeti ile atak sırasındaki klinik özellikler arasındaki ilişki incelendi.

Hastalık şiddeti hafif olanlarda artrit görülme oranı, hastalık şiddeti orta ve ağır olanlara göre anlamlı olarak düşük olarak saptandı (p<0,001).

Hastalık şiddeti ağır olanlarda ELE görülme oranı, hastalık şiddeti hafif ve orta olanlara göre anlamlı olarak yüksek olarak saptandı (p<0,001) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastalık ağırlık şiddeti ile klinik özellikler

		Hastalık Ağırlık Şiddeti						p
		Hafif		Orta		Ağır		
		n	%	n	%	n	%	
Ateş	Var	19	(61,3)	66	(68,0)	12	(52,2)	0,355 ^a
	Yok	12	(38,7)	31	(32,0)	11	(47,8)	
Karın Ağrısı	Var	23	(74,2)	75	(77,3)	17	(73,9)	0,904 ^a
	Yok	8	(25,8)	22	(22,7)	6	(26,1)	
Göğüs Ağrısı	Var	10	(32,3)	19	(19,6)	8	(34,8)	0,166 ^a
	Yok	21	(67,7)	78	(80,4)	15	(65,2)	
Artrit	Var	1	(3,2)	19	(19,6)	20	(87,0)	<0,001 ^a
	Yok	30	(96,8)	78	(80,4)	3	(13,0)	
Artralji	Var	14	(45,2)	32	(33,0)	8	(34,8)	0,466 ^a
	Yok	17	(54,8)	65	(67,0)	15	(65,2)	
ELE	Var	2	(6,5)	4	(4,1)	14	(60,9)	<0,001 ^b
	Yok	29	(93,5)	93	(95,9)	9	(39,1)	

^a Kikare testi, ^b Fisher testi

Hastalık ağırlık şiddeti, eşlik eden hastalık ve ilaç kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastalık ağırlık şiddeti ile eşlik eden hastalık ve ilaç kullanımı ilişkisi

		Hastalık Ağırlık Şiddeti						p
		Hafif		Orta		Ağır		
		n	%	n	%	n	%	
Eşlik Eden Hastalık	Var	4	(12,9)	22	(22,7)	6	(26,1)	0,420 ^a
	Yok	27	(87,1)	75	(77,3)	17	(73,9)	
İlaç Kullanımı	Tek	2	(6,5)	10	(10,3)	5	(21,7)	0,352 ^b
	Çoklu	2	(6,5)	4	(4,1)	2	(8,7)	
	Yok	27	(87,1)	83	(85,6)	16	(69,6)	

^aKi-kare testi, ^b Fisher testi

4.5 Hastaların Tedaviye Uyumu ve Değerlendirilmesi

Hastaların ilaca uyum ölçeği puanı ortanca değeri 44 (min-maks: 18-69) olarak hesaplandı. İlaça uyum puanı ile demografik veriler, klinik ve laboratuvar bulguları ve atakları kontrol altına alan kolşisin dozu ilişkileri incelendi.

İlaca uyum puanı ile atak sıklığı arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptandı (p=0,038). (Spearman korelasyon analizi) Diğer değişkenlerle ilaca uyum puanı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.(Tablo 4.12, 4.13)

On yaş üzeri ve on yaş altı hastaların ilaca uyum puanı karşılaştırıldığında 10 yaş üstü hastaların ilaca uyum puanı ortanca değeri sınırda istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,05)

Tablo 4.12. İlaca uyum puanı ve değişkenler arasındaki ilişki

		İlaca Uyum Puanı		p
Cinsiyet Ortanca (min-maks)	Erkek	45,5	(25,0 -69,0)	0,168 ^a
	Kız	43,0	(18,0 -65,0)	
Atak Tipi Ortanca (min-maks)	Ateş	56,0	(35,0 -68,0)	0,087 ^b
	Karın Ağrısı	41,0	(21,0 -69,0)	
	Ateş + KA	46,0	(18,0 -60,0)	
	Ateş + GA	44,0	(36,0 -53,0)	
	Artrit	44,0	(32,0 -55,0)	
	ELE	32,0	(32,0 -32,0)	
	Diğer	41,0	(33,0 -54,0)	
Ailede AAA Öyküsü Ortanca (min-maks)	Var	44,0	(21,0 -68,0)	0,985 ^a
	Yok	45,0	(18,0 -69,0)	

^a Mann Whitney u testi, ^b Kruskal Wallis testi

Tablo 4.13. İlaca uyum puanı ve değişkenler arasındaki ilişki

	İlaca Uyum Puanı	
	Rho	p
Yaş	-0,130	0,114
Tanı Yaşı	-0,103	0,207
Şik. Baş. Yaşı	-0,108	0,186
Atak Sıklığı	-0,169	0,038
Atak Süresi	-0,046	0,577
ESH*	-0,754	0,084
CRP**	-0,167	0,377
Kolşisin Dozu	0,028	0,736

* Atak dışı ESH>20 mm/saat olan hastalar, ** Atak dışı CRP>0.5 mg/l olan hastalar

Spearman korelasyon analizi

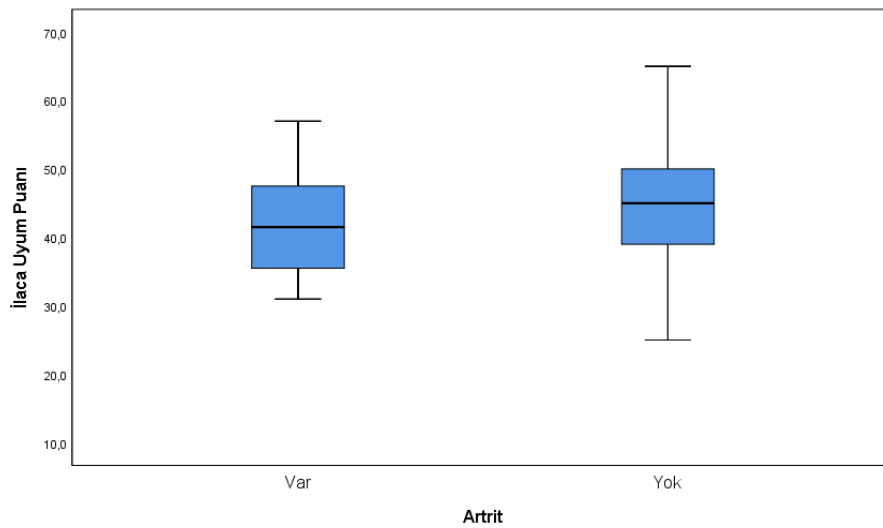
Hastaların ilaca uyum puanı ile atak sırasındaki klinik özellikleri arasındaki ilişki incelendi. Artrit şikayeti olan hastalarda ilaca uyum puanının, olmayanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p=0,039$).

Diğer şikayetler ile ilaca uyum puanları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. İlaça uyum puanı ile klinik özellikler

		İlaça Uyum Puanı		p
		Ortanca (min-maks)		
Ateş	Var	45,0	(18,0-68,0)	0,053 ^a
	Yok	42,0	(21,0-69,0)	
Karın Ağrısı	Var	44,0	(18,0-69,0)	0,725 ^a
	Yok	45,0	(33,0-68,0)	
Göğüs Ağrısı	Var	45,0	(25,0-69,0)	0,483 ^a
	Yok	43,0	(18,0-68,0)	
Artrit	Var	41,5	(31,0-57,0)	0,039^a
	Yok	45,0	(18,0-69,0)	
Artralji	Var	43,5	(25,0-68,0)	0,408 ^a
	Yok	45,0	(18,0-69,0)	
ELE	Var	41,0	(32,0-58,0)	0,216 ^a
	Yok	45,0	(18,0-69,0)	

^a Mann Whitney u testi, ^b Kruskal Wallis testi



Şekil 4.2. Artrit şikayeti ve ilaca uyum puanının dağılımı

Hastaların ilaca uyum puanı ve mutasyonları arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,091$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. İlaça uyum puanı ve mutasyon ilişkisi

	M694V/ M694V	M694V/ M694V dışı	M694V dışı / M694V dışı	M694V dışı/ -	Mutasyon Yok	p
İlaça Uyum Puanı*	42,0 (21,0-69,0)	45,0 (30,0-65,0)	49,0 (34,0-68,0)	40,0 (31,0-54,0)	45,0 (18,0-67,0)	0,091 ^a

^a Kruskal Wallis testi *Ortanca (min-maks) değerler sunulmaktadır.

Hastaların ilaca uyum puanları ile eşlik eden hastalık ve ilaç kullanımları arasındaki ilişki incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. İlaça uyum puanı, eşlik eden hastalık ve ilaç kullanım ilişkisi

		İlaça Uyum Puanı*		p
Eşlik Eden Hastalık*	Var	46,0	(21,0 -56,0)	0,455 ^a
	Yok	43,0	(18,0 -69,0)	
İlaç Kullanımı*	Tek	45,0	(30,0 -52,0)	0,101 ^b
	Çoklu	38,0	(21,0 -56,0)	
	Yok	44,5	(18,0 -69,0)	

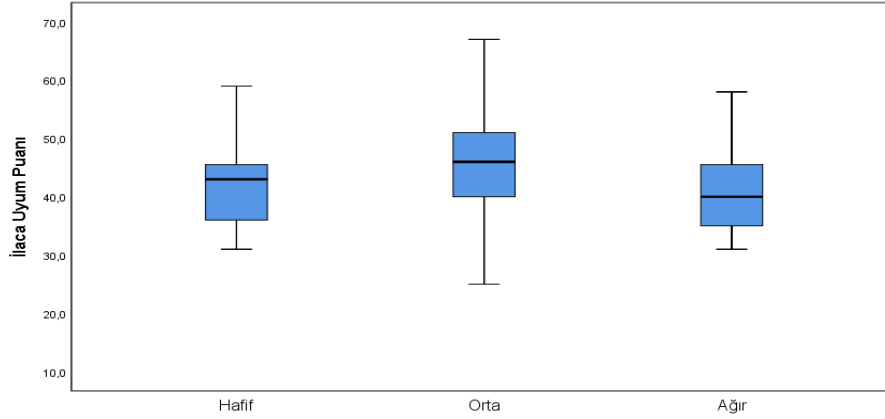
^aMann Whitney U test, ^b Kruskal Wallis testi, *Ortanca (min-maks) değerler sunulmaktadır.

Hastaların ilaca uyum puanı ile hastalık ağırlık şiddeti arasındaki incelendi. Hastalık şiddeti ağır olanlarda ilaca uyum puanı ortanca değerinin, özellikle orta olanlara göre düşük olduğu saptandı ($p=0,009$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. İlaça uyum puanı ve hastalık ağırlık şiddeti arasındaki ilişki

		İlaça Uyum Puanı		p
Hastalık Ağırlık Şiddeti*	Hafif	43,0	(31,0-59,0)	0,009^a
	Orta	46,0	(18,0-69,0)	
	Ağır	40,0	(31,0-58,0)	

^a Kruskal Wallis testi, *Ortanca (min-maks) değerler sunulmaktadır



Şekil 4.3. Hastalık şiddetine göre ilaca uyum puanının dağılımı

4.6. Kolşisin Tedavisine Direnç ve Değerlendirilmesi

Hastaların kolşisin tedavisine direnci değerlendirildiğinde 13 hastada (%8,6) kolşisin tedavisine direnç saptandı.

Kolşisin tedavisine direnç ile demografik verilerin ilişkisi incelendi. Sadece akraba evliliği olanlarda kolşisin direnç oranının, olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$). (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Kolşisin tedavisine direnç ve değişkenler arasındaki ilişki

		Kolşisin Tedavisine Direnç		p
		Var	Yok	
Cinsiyet n (%)	Erkek	5 (7,6)	61 (92,4)	0,690 ^a
	Kız	8 (9,4)	77 (90,6)	
Yaş Ortanca (min-maks)		13,1 (6,0-18,0)	12,0 (2,5-18,0)	0,360 ^b
Tanı Yaşı Ortanca (min-maks)		5,0 (2,5-12,0)	6,0 (1,5-17,0)	0,878 ^b
İzlem Süresi Ortanca (min-maks)		5,4 (1,0-15,0)	4,2 (0,0-15,9)	0,456 ^b
Ailede AAA	Var	9 (9,8)	83 (90,2)	0,767 ^c
Öyküsü	Yok	4 (6,8)	55 (93,2)	
Akraba	Var	9 (22,5)	31 (77,5)	0,001^c
Evliliği	Yok	4 (3,6)	107 (96,4)	

^aKi kare testi, ^bMann Whitney U testi, ^cFisher testi

Hastaların kolşisin direnci ile atak sırasındaki şikayetleri incelendi, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Kolşisin tedavisine direnç ve klinik özellikler

		Kolşisin Tedavisine Direnç				p*
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Ateş	Var	8	(8,2)	89	(91,8)	>0,999
	Yok	5	(9,3)	49	(90,7)	
Karın Ağrısı	Var	7	(6,1)	108	(93,9)	0,081
	Yok	6	(16,7)	30	(83,3)	
Göğüs Ağrısı	Var	6	(16,2)	31	(83,8)	0,086
	Yok	7	(6,1)	107	(93,9)	
Artrit	Var	6	(15,0)	34	(85,0)	0,107
	Yok	7	(6,3)	104	(93,7)	
Artralji	Var	5	(9,3)	49	(90,7)	>0,999
	Yok	8	(8,2)	89	(91,8)	
ELE	Var	3	(15,0)	17	(85,0)	0,382
	Yok	10	(7,6)	121	(92,4)	

* Fisher testi

Hastaların kolşisin tedavisine direnci ile eşlik eden hastalık ve ilaç kullanımları arasındaki ilişki incelendi, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Kolşisin tedavisine direnç ile eşlik eden hastalık ve ilaç kullanım ilişkisi

		Kolşisin Tedavisine Direnç				p ^a
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Eşlik Eden Hastalık	Var	1	(7,7)	31	(22,5)	0,302
	Yok	12	(92,3)	107	(77,5)	
İlaç Kullanımı	Tek	1	(7,7)	7	(5,1)	0,369
	Çoklu	0	(,0)	17	(12,3)	
	Yok	12	(92,3)	114	(82,6)	

^a Fisher testi

Kolşisin tedavisine direnç ile hastaların mutasyonları arasındaki ilişki incelendi, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Kolşisin tedavisine direnç ve mutasyon ilişkisi

	Kolşisin Direnci				p*
	Var		Yok		
	n	%	n	%	
M694V / M694V	4	(8,2)	45	(91,8)	0,317
M694V / M694V dışı	3	(6,4)	44	(93,6)	
M694V dışı / M694V dışı	1	(6,3)	15	(93,8)	
M694V dışı / -	4	(23,5)	13	(76,5)	
Mutasyon Yok	1	(5,3)	18	(94,7)	

*Fisher testi

Hastaların kolşisin tedavisine direnci ile hastalık ağırlık şiddetleri arasındaki ilişki incelendi, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Kolşisin tedavisine direnç ile hastalık ağırlık şiddeti ilişkisi

	Hastalık Ağırlık Şiddeti						p	
	Hafif		Orta		Ağır			
	n	%	n	%	n	%		
Kolşisin Direnci	Var	1	(3,2)	8	(8,2)	4	(17,4)	0,181 ^a
	Yok	30	(96,8)	89	(91,8)	19	(82,6)	

^a Fisher testi

Hastaların kolşisin direnci ile ilaca uyum puanı arasındaki ilişki incelendi, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Kolşisin tedavisine direnç ile ilaca uyum puanı ilişkisi

	İlaca Uyum Puanı		p
	Var	Yok	
Kolşisin* Direnci	44,0 (31,0-57,0)	44,0 (18,0-69,0)	0,981 ^a

^a Mann Whitney U testi, Ortanca (min-maks) değerler sunulmaktadır.

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi tekrarlayan ateş, inflamatuvar serözal ve sinoviyal membran atakları ile birlikte akut faz reaktanlarında yükselmeye karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. En sık görülen periyodik ateş sendromudur ve otoinflamatuvar hastalıkların prototipidir. Düzensiz aralıklarla oluşan, kısa, akut, peritonit ve plörit dahil olmak üzere serözit belirtilerini, sinovit, artrit dahil olmak üzere kas-iskelet sistem belirtilerini ve erizipel benzeri cilt lezyonlarını içeren, tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş atakları ile karakterizedir. Patogenezinde 16. kromozomun kısa kolunda yer alan MEFV gen mutasyonu nedeni ile artmış inflamatuvar yanıt rol oynar. MEFV geni 'pyrin' isimli molekül kodlamaktadır. Pynin mutant formları, kontrolsüz interlökin-1 β üretimine ve artmış inflamatuvar cevaba neden olur. Ailevi Akdeniz ateşi tanısında klinik ön planda olmakla birlikte genetik mutasyonların gösterilmesi kesin tanıya yardımcıdır. Hastalığın tedavisinde amaç; atakları ve amiloidozis gibi kronik inflamasyon sonucu oluşan komplikasyonları önlemektir. Bu amaçla kullanılan ve etkin olan tedavi kolşisindir.

Ailevi Akdeniz ateşi tanısıyla izlenen hastaların yaklaşık %10-15'inin tedaviye dirençli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Öte yandan tedaviye dirençli olan hastaların yüzdesinin bu kadar yüksek olmadığını, bu grubun bir kısmının tedaviye uyumsuzluktan dolayı yeterli kolşisin tedavisi almayan hastaların oluşturduğunu gösteren yayınlar da vardır (7, 79). Bu çalışma ile AAA'da tedaviye uyum ve bunu etkileyen faktörlerin ortaya konulması, ayrıca tedaviye uyum ve hastalık ağırlığı arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda Yalçinkaya ve ark.'nın tanı kriterlerini karşılayan ve AAA tanısı ile izlenen 151 hasta incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %56,3'ü kız, %43,7'si erkek idi. Öztürk ve ark. tarafından yapılan çalışmada erkek/kız cinsiyet oranı: 1/1,27 olarak belirlenmiş olup; bizim çalışmamıza benzer şekilde kız hastalar çoğunlukta tespit edilmiştir. Ülkemizde 2005 yılında yapılan, 2838 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada erkek/kız cinsiyet oranı: 1,2:1 saptanmıştır. Cinsiyet dağılımının çalışmalarda farklı bulunmasının nedeninin AAA'nın otozomal resesif

geçiş göstermesinden dolayı olduğu düşünülmektedir (11, 27). Hastaların şikayet başlama yaşı ortanca değeri 4 (1-16), tanı konulma yaşı ortanca değeri 6 (1,5-17), izlem süresi ortanca değeri 4,3 (0,5-15,9) yıldır. Türk AAA çalışma grubunun 2005 yılında yaptığı çalışmada tanı yaşı $16,4 \pm 11,5$ yıl, tanı gecikme süresi $6,9 \pm 7,6$ yıl olduğu gösterilmiştir (11). Dört yüz elli iki Türk hastanın dahil edildiği 2011 yılında yapılan başka bir çalışmada benzer şekilde şikayet başlama yaşı $5,3 \pm 3,4$ yıl, tanı konulma yaşı $8,4 \pm 3,5$ yıl olarak saptanmıştır (27). Çalışmamızın da gösterdiği gibi tanı gecikmesi yıllar içinde azalmıştır. Hastalığın ülkemizde yaygın olması, sağlık personelinin hastalık hakkında farkındalığının artması ve genetik incelemenin birçok merkezde yapılabilmesi tanı gecikmesini azaltmaktadır.

Ailevi Akdeniz ateşinin karakteristik klinik bulguları ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, artralji ve erizipel benzeri eritemdir. Çalışmamızdaki hastalarda en sık görülen bulgu %76,2 oranında saptanan karın ağrısıydı. Karın ağrısını %64,2 ile ateş, %35,8 ile artralji izledi. Benzer şekilde Türk AAA çalışma grubunun çalışmasında %93,7 hastada görülen karın ağrısı en sık bulgu olarak karşımıza gelmektedir (11). Yine 2019 yılında Ekinci ve ark.'nın 714 hasta ile yaptığı çalışmada %92 ile en sık görülen bulgu karın ağrısı olarak saptanmıştır (80). Öte yandan Kılıç ve ark. 562 AAA hastasında atak sırasında en sık bulgunun %97,3 ile ateş olduğunu göstermiştir (81). AAA hastalarında ateş ve karın ağrısı en yaygın görülen klinik bulgulardır. Genetik geçişli bir hastalık olan AAA'nın klinik bulgularının çevresel faktörlerle de şekillendiği düşünülmektedir. Genetik ve çevresel faktörler hastalığın farklı şekillerde karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Hastalarımızda şikayet yüzdelerinin literatüre göre daha düşük olmasının nedeninin; verilerin retrospektif olarak taranması ve kolşisin tedavisi altındaki ataklarda klinik bulguların hafiflemesinden dolayı olduğu düşünülmüştür.

Ailevi Akdeniz ateşinin vaskülitler ve JIA gibi inflamatuvar hastalıklarla birlikteliği bildirilmiştir. Çok merkezli 600 AAA hastasını içeren bir çalışmada, hastalığın diğer hastalıklarla birlikteliği incelenmiş ve 77 (%12,8) hastada eşlik eden hastalık tespit edilmiştir. Hastaların %5'inde vaskülit (HSP (%3,16), PAN (%1,5)), %3,5'inde JIA ve %0,8'inde sakroileit saptanmıştır (82). Başka bir çalışmada AAA ile HSP birlikteliğinin %5 olduğu belirtilmiştir (83). Çalışmamızdaki hastaların

%21,1’inde eşlik eden hastalık olduğu ve bunlar arasında da en sık (%4,9) görülenin HSP olduğu görüldü. Henoch Schönlein purpurasını, JIA (%3,9) ve sakroileit (%1,9) izledi. Eşlik eden hastalıkların dağılımı literatürdeki verilerle benzer olarak görüldü. AAA’da MEFV gen mutasyonu nedeni ile artmış inflamatuvar yanıt olmaktadır. Ataklar sırasında hatta bazı hastalarda atak dışı dönemlerde subklinik inflamasyon devam etmektedir. Artmış inflamatuvar yanıtın diğer inflamatuvar hastalıklar için zemin oluşturduğu düşünülmektedir. Ayrıca M694V mutasyonu olan hastalarda eşlik eden inflamatuvar hastalıkların daha sık olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Çalışmamızın da gösterdiği gibi, AAA’nın sık görüldüğü toplumlarda klinisyen AAA ve diğer inflamatuvar hastalıkların birlikte bulunabileceğini akılda tutmalıdır.

Ailevi Akdeniz ateşi 16. kromozomun kısa kolunda yer alan ve 10 ekzondan oluşan MEFV genindeki mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. AAA ile ilişkili mutasyonların çoğu ekzon 2, 3, 5 ve 10’da bulunur. En sık görülen mutasyonlar ekzon 10’da yerleşimli olan M694V, M680I, V726A, M694I (%85) ve ekzon 2’de yerleşimli E148Q’dur. Çalışmamızda hastaların taşıdıkları mutasyonlara göre M694V homozigot, M694V/M694V dışı, M694V dışı/M694V dışı, M694V dışı/- ve mutasyon saptanmadı olarak gruplandırıldı. En sık görülen mutasyon M694V homozigot (%33,1) mutasyonuydu, bunu M694V heterozigot (%32) mutasyonu izledi. Hastaların %12,8’inde mutasyon saptanmadı. Türk AAA çalışma grubunun yaptığı çok merkezli bir çalışmada da M694V en sık görülen mutasyon olarak tespit edilmiştir (11). Yine 452 Türk hastanın dahil edildiği çalışmada çalışmamıza benzer olarak en sık görülen mutasyon M694V (%55,5) idi ve hastaların %10’unda mutasyon saptanmadı (27). Türkiye’de 2001 yılında yayınlanmış çok merkezli bir çalışmada en sık görülen mutasyonun M694V (%51,55) olduğu gösterilmiştir (24). Sönmezgöz ve ark.’nın Karadeniz Bölgesi’nde 199 hasta ile yaptıkları çalışmada en sık M694V homozigot (%23,3), R202Q homozigot (%13,1) ve E148Q homozigot (%8,5) mutasyonları görülmüştür (84). Coşkun ve ark. Doğu Anadolu Bölgesinde 1058 hasta ile yaptıkları çalışmada M694V (%36,5), E148Q (%32,77), V726A (%14,9) ve M694I (%4,41) mutasyonu tespit etmiştir (85). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki mutasyonel dağılım; ırk, coğrafi koşullar ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Bu nedenle farklı bölge ve etnik kökenlerde farklı mutasyonlarla karşılaşılabilir. Literatürde çalışmamızda da gösterildiği gibi en sık görülen

mutasyon M694V olarak karşımıza çıkmaktadır ve bu mutasyon ağır hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Hastalığın seyrinin saptanması ve gerekli hastalarda tedavinin erken başlanması için genotip araştırmaları önem taşımaktadır.

Çalışmamızda hastaların genotip fenotip ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki 151 hastanın mutasyon dağılımı ile klinik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildiğinde karın ağrısı, göğüs ağrısı, ateş ve eklem bulguları ile mutasyonlar arasında benzer dağılım olduğu görüldü. M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda, M694V/M694V dışı ve M694V dışı/M694V dışı mutasyonları olanlara göre ELE olan hastaların oranı anlamlı derecede yüksek bulundu. Literatürde genotip fenotip ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. İnal ve ark'nın yaptığı çalışmada genotip ile atak şikayetleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (86). Grossman ve ark'nın yaptığı çalışmada M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda akut ve uzamış artrit görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (87). Yine 452 Türk hastanın dahil edildiği çalışmada M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda ELE görülme oranı M694V mutasyonu içermeyen hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (27). Türk AAA çalışma grubunun yaptığı çalışmada hastalar taşıdıkları mutasyonlara göre dört alt gruba ayrılmış; M694V homozigot, M680I homozigot, bileşik heterozigotlar ve M694V mutasyonu taşımayan hastalar için genotip fenotip ilişkisi analiz edilmiştir. Bunun sonucunda M694V homozigot olan bireylerde, hastalığın daha erken yaşta ortaya çıktığı ve eklem bulgularının daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Bu çalışmada ateş, karın ağrısı gibi diğer klinik bulgular ve mutasyon grupları arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (11). Çalışmamızda da gösterildiği gibi M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda ELE daha sık görülmektedir. M694V mutasyonunun kötü prognoz ve amiloidoz riski ile ilişkili olduğu bilindiği için kliniklerinde ELE olan hastaların izlemlerinin düzenli yapılmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

Ailevi Akdeniz ateşinin şiddetini değerlendirmek için Pras ve ark. tarafından geliştirilen skorlamada; hastalığın başlangıç yaşı, atak sayısı, artrit, erizipel benzeri eritem, amiloidoz varlığı, kolşisin dozu değerlendirilmekte; hastalık hafif, orta ve ağır şeklinde gruplandırılmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların PRAS ağırlık skoruna göre hastalık ağırlıkları değerlendirildiğinde %20,5'i hafif, % 64,2'si orta,

%15,2'si ağır olarak bulundu. 2012 yılında Kalkan ve ark. tarafından yapılan ve 279 AAA hastasını inceleyen çalışmada; hastaların %27,5 hafif, %71,3 orta ve %1,2 ise ağır şiddetteki sınıflamada yer aldığı görülmüştür (88). 2019 yılında yayınlanan Bodur ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 979 AAA hastasında %45,6'si hafif, %48,7'si orta ve %5,7'sinin ağır şiddetli hastalık bulunmuştur (89). Çalışmamıza benzer şekilde yapılan birçok çalışma göstermektedir ki, çocukluk çağındaki AAA hastalarının çoğu orta şiddetteki hastalık grubundadır. Yaş ilerledikçe atak sıklığının ve klinik bulguların şiddetinin azaldığı bilinmektedir ve çocukluk dönemi atakların sık görüldüğü dönem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle çalışmamıza benzer şekilde literatürde çocukluk döneminde hafif şiddette hastalığın görülme oranı düşüktür. Mutasyonlar ve hastalık şiddeti karşılaştırıldığında hastalık şiddeti ağır olanlarda M694V homozigot mutasyonu olması, hastalık şiddeti hafif olanlarda M694V/M694V dışı ve M694V dışı/M694V dışı mutasyonları olması, hastalık şiddeti orta olanlarda ise M694V dışı/- mutasyonu olması anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,002$). Giancane ve ark.'nın yaptığı çalışmada M694V homozigot mutasyonunun daha ağır hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (90). Benzer şekilde Öztrük ve ark. ve Sönmez ve ark. da M694V homozigot mutasyonunu ağır hastalık şiddeti ile ilişkili bulmuştur (27, 91). Öte yandan Yalçinkaya ve ark.'nın 167 Türk AAA hastasını kapsayan çalışmasında, hastaların mutasyon dağılımları ile hastalık şiddeti karşılaştırıldığında M694V mutasyonunun ağır hastalık veya amiloidoz ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (92).

Çalışma grubumuzda hastalık ağırlık şiddeti ile demografik veriler, klinik ve laboratuvar bulguları, atakları kontrol altına alan kolşisin dozu ilişkileri karşılaştırıldı. Hafif şiddette hastalığı olanlarda şikayet başlangıç yaşı ve tanı yaşı, orta ve ağır şiddetli hastalığı olanlara göre anlamlı olarak yüksek, atak süresi ve atakları kontrol eden kolşisin dozu anlamlı olarak düşük saptandı. Yalçinkaya ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada şikayet başlama yaşı ve tanı yaşı erken olan hastaların atakları kontrol altına alan kolşisin dozlarının daha yüksek olduğu, atak süresi ve atak sıklığı arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (93). Çalışmamızın sonuçlarının desteklediği gibi; Özçakar ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastalığın erken yaşlarda başlamasının hastalığın daha ağır seyretmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiş, zaten hastalık ağırlık skorlamalarında da başlangıç yaşının düşük

olmasının daha yüksek puanlandığı vurgulanmıştır (94). Padeh ve ark'nın yaptığı bir çalışmada ise hastalık başlangıç yaşı <2 yaş olan hastaların, 2-16 yaş olan hastalara göre atak sıklığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (95).

Hastalık şiddeti ağır olanlarda atak sıklığı ve atak dışı dönemde CRP değeri hastalık şiddeti hafif ve orta olanlara göre anlamlı olarak yüksek olarak saptandı (sırasıyla $p=0,049$, $p=0,009$). Atak dışı dönemde CRP değerinin yüksek seyretmesi subklinik inflamasyonu yansıtmaktadır. Subklinik inflamasyon olan hastalarda amiloidoz gibi morbidite ve mortalitesi yüksek olan komplikasyonların gelişimi söz konusudur. Çalışmamızda gösterildiği gibi atak sıklığının ve subklinik inflamasyonu yansıtan atak dışı dönemdeki CRP'nin takibi ağır şiddette hastalığı olan grubu belirlemede klinisyene yardımcı olacaktır.

Hastalık şiddeti ile ataktaki şikayetler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; hastalık şiddeti hafif olanlarda artrit görülme oranı anlamlı düşük, hastalık şiddeti ağır olanlarda ELE görülme oranı anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Özçakar ve ark'nın yaptığı, AAA hastalarında kolşisin cevabını etkileyen faktörleri inceleyen çalışmada hastalık şiddeti ağır olan hastalarda ELE, uzamış artrit, bacak ağrısı ve uzamış febril miyalji sıklığı daha yüksek görülmüştür (94). Üreten ve ark'nın yaptığı Türk AAA hastalarının klinik özelliklerini tanımlayan bir çalışmada erken başlangıcın ağır hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda artrit ve ELE yüzdesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (96). Erizipel benzeri eritem ve artrit olan hastaların izlemlerinde ağır şiddette hastalık olabileceği akılda tutulmalı, gerekirse tedavileri düzenlenmelidir.

Ailevi Akdeniz ateşi, ataklar halinde seyreden, uygun tedavi verilmediği takdirde izlemde amiloidoz gibi komplikasyonların görülebildiği bir hastalıktır. Kolşisin tedavisinin tekrarlayan atakları ve hastalıkla ilgili komplikasyonları önlediği gösterilmiştir. Atakların sıklığının artması ve subklinik inflamasyonun devam etmesi durumunda dozu arttırmak gerekir. Uygun dozda kullanılmasına rağmen ataklar devam ediyorsa kolşisine yanıtızsızlık akla gelmelidir. Kolşisine yanıtızsızlığı açıklayabilecek mekanizmalar arasında, ilaç uyumsuzluğu, azalmış emilim/azalmış intralökosit konsantrasyonu ve AAA'ya klinik olarak benzerlik gösteren diğer otoinflamatuvar hastalıklardan birisinin varlığı olabilir. İlk yapılması gereken,

kolşisin tedavisini düzenli kullanmayan hastaları, kolşisine “gerçek” yanıt vermeyen hastalardan ayırmaktır. İkinci olarak uyumsuz hastaların oranını düşürmek için çaba gösterilmelidir. İlaç uyumunu; çoklu ilaç kullanımı, kronik hastalıkların yükü, sağlık profesyonelleriyle yetersiz iletişim, sosyal destek yetersizliği, ilaçların olumsuz etkileri veya ilaç etkileşimleri gibi birçok faktör etkilemektedir. Epilepsi, diyabet, astım, kistik fibrozis ve hipertansiyon gibi kronik hastalıklarda ilaca uyumu değerlendiren çalışmalar vardır, ancak pediatrik romatizmal hastalıklarda ve özellikle AAA’da yeterli çalışma yoktur. 2015 yılında çok merkezli bir çalışma ile AAA’da tedavi uyumunu değerlendirmek amacıyla tedaviye uyum ölçeği (MASIF) oluşturulmuştur. Bu ölçeğin AAA’da kullanımının uygun olacağı gösterilmiştir.

İlaca uyum ölçeği 2015 yılında Yeşilkaya ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Ölçek AAA hastalığında kolşisin tedavisine dirençli olarak tanımlanan grubun aslında bir kısmının tedaviye uyumsuz olduğu hipotezinden yola çıkılarak oluşturulmuştur. On sekiz sorudan oluşan ölçekte ilaçlar hakkında bilgi, tedaviye uyum, ilaç kullanımının önündeki engeller, uyumu artıracak faktörler olmak üzere 4 grupta soru kategorize edilmiştir. Katılımcılar her maddeye Likert ölçeğine (1 = kesinlikle katılıyorum, 2 = katılıyorum, 3 = fikrim yok, 4 = katılmıyorum, 5 = kesinlikle katılmıyorum) göre cevap vermişlerdir. Çalışmadaki sorular Morisky ilaca uyum değerlendirme ölçeği ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada ilaca uyum puanı cut-off değeri 60 olarak hesaplanmıştır. Yüksek puanlar ilaca daha iyi uyumu göstermiştir (9). Benzer bir çalışmada Çınar ve ark. “Compliance Questionnaire on Rheumatology” anketinin Türkçe versiyonunu hastalara uygulayıp Morisky ilaca uyum değerlendirme ölçeğiyle karşılaştırarak sonuçlarını doğrulamışlardır (97).

Çalışmamızda hastaların ilaca uyum ölçeği puanı ortanca değeri 44 (min-maks: 18-69) olarak hesaplandı. Çalışma grubumuzu oluşturan 151 hastanın sadece 5’inde ilaca uyum puanı 60 ve üzerinde saptandı. Bu da, düzenli izlem gerektiren ve ilaç alması beklenen hastalarda, poliklinik kontrollerinde “ilacını düzenli alıyor musun?” sorusunun ve hasta tarafından verilen “evet” yanıtının yetersiz kaldığını düşündürmektedir.

Çocukluk çağında kronik hastalığı olan bireylerin ilaç uyumunu değerlendirmek için yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. SLE, İBH, kabızlık, astım, alerjik rinit gibi kronik hastalıklar ilaca uyumun araştırıldığı kronik hastalıklar arasındadır (98-102). Bu çalışmalarda hasta grubunun sosyodemografik ve kültürel özelliklerine göre ilaca uyum ölçekleri tanımlanmamıştır, genellikle daha önceden tanımlanmış olan Morisky ilaca uyum değerlendirme ölçeği baz alınmıştır. Ailevi Akdeniz ateşinde ilaca uyumu bu şekilde değerlendiren çok az çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda kullanılan ölçek; 10 klinisyen, bir hemşire ve bir biyoistatistikçiden oluşan bir ekip tarafından oluşturulmuş ve Türk hasta grubunun özelliklerine göre tasarlanmıştır. Bu da Türk AAA hastalarında tedavi uyumunu değerlendirmede bu ölçeğin kullanımını, Morisky ilaca uyum değerlendirme ölçeğine göre üstün kılmaktadır.

Çalışmamızda ilaca uyum puanı ile hastaların demografik ve atak özellikleri, subklinik inflamasyon varlığı, kolşisin dozu karşılaştırıldığında ilaca uyum puanı ile atak sıklığı arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,038$). Yeşilkaya ark.'nın yaptığı çalışmada düşük ilaca uyum puanı, tedaviye yetersiz uyumu göstermekteydi (9). Bu da ilaca uyum puanı düşük olan hastaların tedaviye daha uyumsuz olduğunu ve bu yüzden daha sık atak geçirdiği sonucumuzu doğrulamaktadır.

Çalışmamızdaki hipotezlerden birisi de adölesan hastaların tedaviye daha uyumsuz olabileceğiydi, fakat bu çalışmada yaş ile ilaca uyum puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Ancak çalışma grubumuzdaki 151 hastanın 101'i adölesandı. Beş hasta hariç hastaların tümünde ilaç uyum puanının cut-off değerinin altında kalması ve tedaviye uyumsuz olması adölesan dönemdeki ilaç uyumsuzluğunu yansıtmaktadır.

İlaca uyum puanı ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki karşılaştırıldığında ağır şiddette hastalığı olanların ilaca uyum puanı ortanca değerinin, orta şiddette hastalığı olanlara göre düşük olduğu saptandı. Yeşilkaya ve ark.'nın yaptığı çalışmanın gösterdiği gibi ilaca uyum puanının düşük olması düşük tedavi uyumunu göstermektedir (9). Çalışmamızda ağır şiddette hastalığı olanlarda ilaç uyum puanının az olması bu hastaların “tedavilerini klinisyenin önerdiği şekilde almadığı için mi atak geçirdiği” sorusunu akla getirmektedir. Ağır şiddette hastalık olduğu

düşünüldüğü, bu hastaların tedavilerinde değişiklik yapmadan önce mutlaka ilaç uyumunun sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

İlaça uyum puanı ile ataktaki şikayetler arasındaki ilişki karşılaştırıldığında artritli olan hastalarda ilaca uyum puanının, diğer şikayeti olanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p=0,039$). Artrit dışındaki bulgular ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı gibi hayat kalitesini bozan, hastanın atak sırasında tedavi amaçlı hastaneye başvurmasına neden olan bulgulardır. Ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı gibi bulgularla seyreden atakları olan hastaların ilaca uyum puanının artrit şeklinde atağı olan hastalara göre daha yüksek olmasının beklenen bir sonuç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ilaca uyum puanı ile mutasyonlar arasındaki ilişki karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p=0,091$). Birçok çalışmada M694V homozigot mutasyonunun ağır hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27, 91). Bizim çalışmamızda da hastalık şiddeti ağır olan hastalarda M694V homozigot mutasyon yüzdesi anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu nedenle çalışmamızda M694V mutasyonu olan hastaların ağır şiddetteki hastalıklarından dolayı hayat kalitelerini arttırmak adına ilaç uyumlarının daha iyi olabileceği öngörülmüştü ancak bu ilişki gösterilemedi. Çalışma grubundaki mutasyonlara göre yapılan alt gruplandırmadan dolayı M694V homozigot hasta sayısının göreceli az olmasının bu ilişkiyi göstermede yetersiz kalınmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Hastalarda birden fazla kronik hastalık olmasının ve bu nedenle hastanın birçok ilacı aynı anda kullanmak zorunda kalmasının ilaç uyum puanını olumsuz etkileyebileceğini gösteren çalışmalar vardır. Çalışmamızda ilaca uyum puanı ile eşlik eden hastalık ve ek ilaç kullanımını arasındaki ilişki karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,455$, $p=0,101$). Ailevi Akdeniz ateşi ile birlikte bulunan diğer inflamatuvar hastalıkların uygun tedavi ile kontrol altına alınması ancak AAA'nın yol açtığı inflamasyonun kontrol altına alınması ile mümkündür. İnflamatuvar hastalıklar uygun tedavi ile kontrol altına alınmadığında, AAA'nın ülkemizdeki sıklığı göz önüne alınarak, AAA birlikteliği araştırılmaktadır. Ailenin ve çocuğun kolşisin kullanılması ile hem AAA'nın hem de diğer inflamatuvar hastalığın

daha iyi kontrol altına alınabileceği hakkında bilgilendirilmesi çalışmamızdaki pozitif sonucu açıklamaktadır.

Ailevi Akdeniz ateşinin tedavisinde kolşisin etkin ve güvenilir bir ilaç olmakla beraber kolşisine dirençli hastalar olduğu bilinmektedir. Literatüre bakıldığında AAA hastalarının %30-40'ının kolşisine kısmi yanıt verdiği, tedaviye uyumsuz hastalar çıkarıldığı zaman %5-10'luk bir hasta grubunun kolşisin tedavisine dirençli olduğu düşünülmektedir (2, 72). Melikoğlu ve ark.'nın çalışmasında kolşisin direnci %16 olarak düşünülen hasta grubunun ilaç uyumu sorgulandığında gerçek kolşisin dirençli olan hastaların %5 olduğu bildirilmiştir (7). Sönmez ve ark.'nın yaptığı çalışmada kolşisine yanıtız hastaların oranının %5 olduğu ve özellikle gastrointestinal yan etkiler nedeniyle kolşisini tolere edemeyen hastaların oranının %2-5 olduğu belirtilmiştir (91). Çalışmamızdaki hastaların kolşisin tedavisine direnci değerlendirildiğinde 13 hastada (%8,6) kolşisin direnci saptandı. Çalışmamızın verisinin literatür ile benzer olduğu görüldü; dirençli vakaları belirlemeden önce kolşisin uyumunun sorgulanmasının gerekli olduğu böylece gerçek kolşisin dirençli grubun tanımlanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kolşisin tedavisine direnç ile demografik verilerin, klinik bulguların ilişkisi karşılaştırıldı. Yaş, cinsiyet, tanı yaşı, izlem süresi, ailede AAA öyküsü olması, klinik bulgular ile kolşisin tedavisine direnç arasında ilişki bulunamadı. Lidar ve ark.'nın yaptığı kolşisine dirençli olguların değerlendirildiği araştırmada kolşisin direnci ile yaş, cinsiyet, akraba evliliği ve etnik grup arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak kolşisine dirençli hastaların atakların süresinin daha uzun ve şiddetinin daha fazla olduğu görülmüş, özellikle eklem bulguları ve göğüs ağrısı şikayetlerinin kolşisine dirençli hastalarda daha sık olduğu belirtilmiştir (6).

Kolşisin tedavisine direnç ile eşlik eden hastalıklar ve ilaç kullanımları arasındaki ilişki karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki görülmedi. Lidar ve ark.'nın yaptığı kolşisin direnci ve etkileyen faktörleri inceleyen çalışmada da kolşisin direnci ile eşlik eden hastalıklar ile ek ilaç kullanımı arasında ilişki bulunmamıştır (6). Özen ve ark.'nın çalışmasında kolşisine direncin genetik faktörler, ilaç, diyet, egzersiz gibi çevresel faktörler tarafından belirlenebileceği vurgulanmıştır (79).

Çalışmamızda AAA'ya eşlik eden hastalıkların ve kolşisin dışında kullanılan ilaçların kolşisin direnci üzerine etkisi gösterilememiş olsa da bu konuda yapılacak çalışmalarla bu konunun aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz.

Kolşisin tedavisine dirençli olan hastalarda M694V mutasyonunun daha sık olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Söylemezoğlu ve ark. kolşisin dirençli hastaların en sık M694V homozigot mutasyonuna sahip olduğunu göstermiştir (103). Barut ve ark. kolşisin dirençli 47 hastayı değerlendirdikleri çalışmasında en sık olan mutasyonun M694V homozigot (%63,8) olduğunu, bunu %6,4 ile M694V heterozigotun, %6,4 ile M694V dışında tek mutasyon taşınmasının, %8,2 ile M694V dışında mutasyon taşınmasının izlediğini göstermiştir (104).

Çalışmamızda kolşisin tedavisine direnç ile hastaların mutasyonları arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu konu ile alakalı literatürde farklı sonuçlar içeren çalışmalar bulunmaktadır. İnal ve ark'nın yaptığı tek merkezli çalışmada da kolşisin direnci ile mutasyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (86). Çalışmamızda iki aylık dönemde Çocuk Romatoloji Bölümü'ne başvuran AAA hastaları incelenmiştir. Özellikle kolşisin dirençli hastalar seçilmemiş, bunun sonucunda da kolşisin tedavisinde genotip fenotip ilişkisini oluşturacak yeterli hasta sayısına ulaşılamadığı düşünülmüştür.

Ailevi Akdeniz ateşinin tedavisinde kullanılan kolşisin hem atakların hem de ikincil amiloidozun önlenmesinde etkindir. Hastaların %5-10'unun kolşisin tedavisine dirençli olduğu düşünülmektedir. Kolşisin tedavisine dirençli hastalarda biyolojik ajanların kullanılması ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Biyolojik ajanların uzun vadeli yan etkileri ve maliyeti göz önüne alındığında, kolşisin tedavisine dirençli grubun doğru bir şekilde belirlenmesi son derece önemlidir.

Çalışmamızda kolşisin tedavisine uyumun değerlendirilmesi ve ilaç uyumunu etkileyen faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonucunda, hastaların ilaç uyum puanlarının hedeflenenden düşük olduğu, artrit ve ELE'nin ağır hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu, hastalık şiddeti ağır olanlarda subklinik inflamasyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ağır şiddette hastalığı olan grubun belirlenmesi için artrit ve ELE olan hastaların düzenli izlenmesinin ve bu hastalara ilaç uyum ölçeğinin uygulanmasının ve subklinik inflamasyonu olan hasta grubunun ilaca uyumunun vakit kaybetmeden değerlendirilip gerekirse alternatif tedavilerin başlanmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

- 1- Bu çalışma 1 Haziran – 31 Temmuz 2019 tarihleri arasında Çocuk Romatoloji Bölümü'ne başvuran Yalçinkaya ve ark. kriterlerine göre AAA tanısıyla izlenen hastalarla yapıldı.
- 2- Çalışmaya dahil edilen 151 hastanın %56,3'ü kız, %43,7'si erkek olarak saptandı.
- 3- Hastaların atak sırasında en sık görülen yakınması karın ağrısı (%76,2), ateş (%64,2) ve artralji (%35,8) olarak tespit edildi. Bunları artrit (%26,5), göğüs ağrısı (%24,5) ve ELE (%13,2) izledi.
- 4- Hastaların 32'sinde (%21,1) eşlik eden hastalık, 25'inde (%16,5) ek ilaç kullanımını mevcuttu. Eşlik eden hastalıklardan HSP (%4,9) en sık görüleniydi. Bunu Juvenil idiyopatik artrit (%3,9) izledi.
- 5- Hastalarda en sık görülen mutasyon M694V homozigot (%33,1) mutasyonuydu, bunu M694V heterozigot (%32) mutasyonu izledi. Hastaların %12,8'inde mutasyon saptanmadı.
- 6- M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda, ELE yüzdesi anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$).
- 7- PRAS ağırlık skoruna göre hastaların %20,5'inde hafif, %64,2'sinde orta, %15,2'sinde ağır hastalık bulundu.
- 8- Hastalık şiddeti ağır olanlarda M694V homozigot mutasyonu olması, hastalık şiddeti hafif olanlarda M694V/M694V dışı ve M694V dışı/M694V dışı mutasyonları olması, hastalık şiddeti orta olanlarda ise M694V dışı/-mutasyonu olması anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,002$).
- 9- Hastalık şiddeti orta olan hastaların yaş ortanca değeri, hafif ve ağır olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olarak saptandı ($p=0,002$). Hastalık şiddeti hafif olanlarda şikayet başlangıç yaşı ve tanı yaşı, hastalık şiddeti orta ve ağır olanlara göre anlamlı olarak yüksek, atak süresi ve atakları kontrol eden kolşisin dozu anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,006$, $p=0,006$). Hastalık şiddeti ağır olanlarda atak sıklığı, hastalık şiddeti hafif ve orta olanlara göre anlamlı olarak yüksek olarak saptandı ($p=0,049$).

- 10-** Hastalık şiddeti ağır olan hastalarda subklinik inflamasyon yüzdesi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,009$).
- 11-** Hastalık şiddeti hafif olanlarda artrit görülme oranı anlamlı düşük, hastalık şiddeti ağır olanlarda ELE görülme oranı anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).
- 12-** Hastaların ilaca uyum ölçeği puanı ortanca değeri 44 (min-maks: 18-69) olarak hesaplandı.
- 13-** İlaça uyum puanı ile atak sıklığı arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,038$). Diğer değişkenlerle anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- 14-** Hastalık şiddeti ağır olanlarda ilaca uyum puanı ortanca değerinin, özellikle orta olanlara göre düşük olduğu saptandı ($p=0,009$).
- 15-** Artrit şikayeti olan hastalarda ilaca uyum puanının, olmayanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p=0,039$).
- 16-** İlaça uyum puanı ile mutasyonlar arasında, anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,091$).
- 17-** İlaça uyum puanı ile eşlik eden hastalık ve ek ilaç kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,455$, $p=0,101$).
- 18-** Hastaların kolşisin tedavisine direnci değerlendirildiğinde 13 hastada (%8,6) kolşisin tedavisine direnç saptandı.
- 19-** Kolşisin tedavisine direnç ile yaş, cinsiyet, tanı yaşı, izlem süresi, ailede AAA öyküsü olması arasında ilişki bulunamadı.
- 20-** Kolşisin tedavisine direnç ile eşlik eden hastalık ve ilaç kullanımları arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (sırasıyla $p=0,302$, $p=0,369$).
- 21-** Kolşisin tedavisine direnç ile mutasyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,317$).
- 22-** Kolşisin tedavisine direnç ile hastalık ağırlık şiddetleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,181$).
- 23-** Kolşisin tedavisine direnç ile ilaca uyum puanı arasında, anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,981$).

7. KAYNAKÇA

1. Pras M. Familial Mediterranean Fever: From the Clinical Syndrome to the Cloning of the Pyrin Gene: Editorial Review. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1998;27(2):92-7.
2. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *The Lancet*. 1998;351(9103):659-64.
3. Consortium FF. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics*. 1997;17(1):25.
4. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. 2009;48(4):395-8.
5. Rigante D, La Torraca I, Avallone L, Pugliese A, Gaspari S, Stabile A. The pharmacologic basis of treatment with colchicine in children with familial Mediterranean fever. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2006;10(4):173.
6. Lidar M, Scherrmann J-M, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al., editors. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2004.
7. Melikoglu MA, Senel K. Non-response to colchicine in familial Mediterranean fever should be identified accurately. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(12):2118-21.
8. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Medical care*. 2004;200-9.
9. Yesilkaya S, Acikel C, Fidanci BE, Polat A, Sozeri B, Ayaz NA, et al. Paediatric rheumatology Development of a medication adherence scale for familial Mediterranean fever (MASIF) in a cohort of Turkish children. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(94):S156-S62.
10. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2006;26(6):489-96.
11. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005;84(1):1-11.

12. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine.* 1967;43(2):227-53.
13. Arisoy N, Kasapcopur O, Sever L, Çalışkan S, editors. Familial Mediterranean fever in Turkish children. First International Conference on Familial Mediterranean Fever Proceedings Book, Freund, London and Tel Aviv; 1997.
14. Janeway TC, Mosenthal H. An Unusual Paroxysmal Syndrome, Probably Allied To Recurrent Vomiting: With A Study Of The Nitrogen Metabolism. *Archives of Internal Medicine.* 1908;2(3):214-25.
15. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Annals of internal medicine.* 1945;23(1):1-21.
16. Reimann Ha. Periodic disease: a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *Journal of the American Medical Association.* 1948;136(4):239-44.
17. Heller H, Sohar E, Sherr, I. Familial Mediterranean fever. *Arch Int Med.* 1958;102:50.
18. Goldfinger S. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine.* 1972;287(25):1302-.
19. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul.* 1972;5(1).
20. Consortium IF. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell.* 1997;90(4):797-807.
21. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Care & Research.* 2009;61(10):1447-53.
22. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *American journal of medical genetics.* 1995;55(3):311-4.
23. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med News.* 2008;156:105-11.
24. Yilmaz E, Ozen S, Balcı B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European journal of human genetics.* 2001;9(7):553.

25. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*. 2000;95(10):3223-31.
26. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics*. 2001;9(7):473.
27. Ozturk C, Halıcıoğlu O, Coker I, Gulez N, Sutçuoğlu S, Karaca N, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clinical rheumatology*. 2012;31(3):493-501.
28. Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z, Kastner DL, Matzner Y. Diagnosis of familial Mediterranean fever by a molecular genetics method. *Annals of internal medicine*. 1998;129(7):539-42.
29. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. *European journal of rheumatology*. 2014;1(1):21.
30. Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, Lucherini OM, Sebastiani GD, Vitale A, et al. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. *Annals of medicine*. 2012;44(7):664-73.
31. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *British journal of haematology*. 2009;146(5):467-78.
32. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Current opinion in rheumatology*. 2006;18(1):108-17.
33. Ozkurede V, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clinical & Experimental Immunology*. 2012;167(3):382-90.
34. Campbell L, Raheem I, Malemud CJ, Askari AD. The relationship between NALP3 and autoinflammatory syndromes. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(5):725.
35. Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, El Hadri K, Friguet B, Simmet T, et al. NLRP3 inflammasome: from a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. *Redox biology*. 2015;4:296-307.
36. Wang DQ, Bonfrate L, de Bari O, Wang TY, Portincasa P. Familial Mediterranean fever: from pathogenesis to treatment. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*. 2014;5(5):1.

37. Üstebay S, Üstebay DÜ, Yılmaz Y. Ailevi Akdeniz Ateşi. *Journal of Academic Research in Medicine*. 2015;5(3).
38. Bakkaloglu A. Familial mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*. 2003;18(9):853-9.
39. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever—a review. *Genetics in Medicine*. 2011;13(6):487.
40. Pagon R, Adam M, Ardinger H. Familial Mediterranean Fever Synonym: Recurrent Polyserositis.
41. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O, et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatology international*. 2005;25(6):442-6.
42. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chetrit E, Cattan D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *European Journal of human genetics*. 1998;6(1):95.
43. Saatçi Ü, Ozen S, Özdemir 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. *European journal of pediatrics*. 1997;156(8):619-23.
44. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(9):1708-9.
45. Örün E, Yalçinkaya F. Türk Tibbinda Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı Ve Amiloidoz, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2003;12 (1) 1-7
46. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(2):323-7.
47. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A, editors. Behçet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2000: Elsevier.
48. Baskin E, Saatci U. Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews*. 2006;2(1):101-8.
49. Majeed H, Rawashdeh M, El-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin H. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *Qjm*. 1999;92(6):309-18.

50. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatric neurology*. 1993;9(4):301-2.
51. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al., editors. *The changing face of familial Mediterranean fever. Seminars in arthritis and rheumatism*; 1996: Elsevier.
52. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, Aslan S, Goker B, Haznedaroglu S, et al. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatology international*. 2011;31(5):623-8.
53. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(1):79-81.
54. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(6):746-50.
55. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4):509-14.
56. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Familial Mediterranean Fever and other hereditary auto-inflammatory diseases. *Turk Pediatri Ars*. 2006;41(1):9-17.
57. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-85.
58. Pras E, Livneh A, Balow JE, Jr., Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*. 1998;75(2):216-9.
59. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2000;14(3):477-98.
60. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(4):644-51.
61. Akse-Önal V, Sağ E, Ozen S, Bakkaloglu A, Cakar N, Besbas N, et al. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? *European journal of pediatrics*. 2010;169(8):971-4.

62. Portincasa P. Colchicine, biologic agents and more for the treatment of familial mediterranean fever. The old, the new, and the rare. *Current medicinal chemistry*. 2016;23(1):60-86.
63. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine reatment in children with familial mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1991;34(8):973-7.
64. Demirkaya E, Erer B, Ozen S, Ben-Chetrit E. Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean fever: a systematic review. *Rheumatology international*. 2016;36(3):325-31.
65. Berkun Y, Wason S, Brik R, Butbul Y, Ben-Chetrit E, Hashkes P, et al. Pharmacokinetics and Colchicine in Pediatric and Adult Patients with Familial Mediterranean Fever. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2012;25(4):1121-30.
66. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*. 1999;6(1):1-6.
67. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(7):1703-7.
68. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *The Journal of Rheumatology*. 2003;30(1):185-90.
69. Fradkin A, Yahav J, Zemer D, Jonas A. Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Israel journal of medical sciences*. 1995;31(10):616-20.
70. Terreri MT, Bernardo WM, Len CA, da Silva CA, de Magalhaes CM, Sacchetti SB, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(1):37-43.
71. Eroglu FK, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int*. 2015;35(10):1733-7.
72. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med*. 2019;48(1 Pt 2):e61-e76.
73. Richmond V, Michelini FM, Bueno CA, Alche LE, Ramirez JA. Small Molecules as Anti-TNF Drugs. *Curr Med Chem*. 2015;22(25):2920-42.

74. Kuijk LM, Govers AM, Frenkel J, Hofhuis WJ. Effective treatment of a colchicine-resistant familial Mediterranean fever patient with anakinra. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1545-6.
75. Hacıhamdioglu DO, Ozen S. Canakinumab induces remission in a patient with resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(6):1041.
76. Blech M, Peter D, Fischer P, Bauer MM, Hafner M, Zeeb M, et al. One target-two different binding modes: structural insights into gevokizumab and canakinumab interactions to interleukin-1beta. *J Mol Biol.* 2013;425(1):94-111.
77. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):609-21.
78. Hamanoue S, Suwabe T, Hoshino J, Sumida K, Mise K, Hayami N, et al. Successful treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol.* 2016;26(4):610-3.
79. Ozen S, Kone-Paut I, Gul A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):115-20.
80. Kislak Ekin RM, Balci S, Dogruel D, Altintas DU, Yilmaz M. Twenty-Year Experience of a Single Referral Center on Pediatric Familial Mediterranean Fever: What Has Changed Over the Last Decade? *J Clin Rheumatol.* 2019.
81. Kilic A, Varkal MA, Durmus MS, Yildiz I, Yildirim ZN, Turunc G, et al. Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:59.
82. Ozcakar ZB, Cakar N, Uncu N, Celikel BA, Yalcinkaya F. Familial Mediterranean fever-associated diseases in children. *Qjm.* 2017;110(5):287-90.
83. Girisgen I, Sonmez F, Koseoglu K, Erisen S, Yilmaz D. Polyarteritis nodosa and Henoch-Schonlein purpura nephritis in a child with familial Mediterranean fever: a case report. *Rheumatol Int.* 2012;32(2):529-33.
84. Sonmezgoz E, Ozer S, Gul A, Yilmaz R, Kasap T, Takci S, et al. Clinical and Demographic Evaluation According to MEFV Genes in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Biochem Genet.* 2019;57(2):289-300.

85. Coskun S, Ustyol L, Bayram Y, Selcuk Bektas M, Gulsen S, Cim A, et al. The spectrum of MEFV gene mutations and genotypes in Van province, the eastern region of Turkey, and report of a novel mutation (R361T). *Gene*. 2015;562(1):128-31.
86. Inal A, Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB. The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatol Int*. 2009;29(11):1279-85.
87. Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I. Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *Eur J Med Genet*. 2019;62(6):103532.
88. Kalkan G, Demirkaya E, Acikel CH, Polat A, Peru H, Karaoglu A, et al. Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one? *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):743-8.
89. Bodur H, Yurdakul FG, Cay HF, Ucar U, Keskin Y, Sargin B, et al. Familial mediterranean fever: assessment of clinical manifestations, pregnancy, genetic mutational analyses, and disease severity in a national cohort. *Rheumatol Int*. 2019.
90. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):635-41.
91. Sonmez HE, Batu ED, Ozen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res*. 2016;9:13-20.
92. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, Tumer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(1):67-72.
93. Yalcinkaya F, Ozcakar ZB, Tanyildiz M, Elhan AH. Familial Mediterranean fever in small children in Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S87-90.
94. Ozcakar ZB, Elhan AH, Yalcinkaya F. Can colchicine response be predicted in familial Mediterranean fever patients? *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1767-72.
95. Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, et al. Familial Mediterranean Fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution. *J Pediatr*. 2010;156(6):985-9.
96. Ureten K, Gonulalan G, Akbal E, Gunes F, Akyurek O, Ozbek M, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int*. 2010;30(7):911-5.

97. Cinar FI, Cinar M, Yilmaz S, Acikel C, Erdem H, Pay S, et al. Cross-Cultural Adaptation, Reliability, and Validity of the Turkish Version of the Compliance Questionnaire on Rheumatology in Patients With Behcet's Disease. *J Transcult Nurs*. 2016;27(5):480-6.
98. Chehab G, Sauer GM, Richter JG, Brinks R, Willers R, Fischer-Betz R, et al. Medical adherence in patients with systemic lupus erythematosus in Germany: predictors and reasons for non-adherence - a cross-sectional analysis of the LuLa-cohort. *Lupus*. 2018;27(10):1652-60.
99. Thomason MM, Pouloupoulos N, Nguyen E, Gumidyala AP, Kahn SA, Greenley RN. Reliability and validity of the Beliefs About Medication Scale in pediatric inflammatory bowel disease. *J Child Health Care*. 2017;21(3):253-62.
100. Koppen IJN, van Wassenae EA, Barendsen RW, Brand PL, Benninga MA. Adherence to Polyethylene Glycol Treatment in Children with Functional Constipation Is Associated with Parental Illness Perceptions, Satisfaction with Treatment, and Perceived Treatment Convenience. *J Pediatr*. 2018;199:132-9.e1.
101. Desai M, Oppenheimer JJ. Medication adherence in the asthmatic child and adolescent. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(6):454-64.
102. Ocak E, Kocaoz D, Acar B. How can we improve medical adherence to intranasal corticosteroids in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;100:194-7.
103. Soylemezoglu O, Arga M, Fidan K, Gonen S, Emeksiz HC, Hasanoglu E, et al. Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V mutation. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(1):182-9.
104. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):67-74.

8. EKLER

EK 1. Takip Formu

“Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı ile İzlenen Hastalarda İlaça Uyumu Etkileyen Faktörler ve Hastalık Ağırlığına Etkisi”

Adı Soyadı:

Hasta Yaşı :

Cinsiyet :

Form Doldurulma Tarihi :

VA :

Yakınmaların Başladığı Yaş :

Mutasyon:

Tanı konulma yaşı:

Atak Sıklığı :/Yıl

Atak süresi:

Atak Tipi:

Ateş :

Karın Ağrısı:

Artrit :

Göğüs Ağrısı :

ELE :

Artralji :

Bacak Ağrısı :

Halsizlik -İsteksizlik :

Diğer :

Ailede AAA Tanısı :

Ailede Böbrek Yetmezliği/Amiloidozis Öyküsü :

Akraba Evliliği :

Kolşisin Dozu :mg/kg/gün

Laboratuvar

	CRP	SEDİMENTASYON	LÖKOSİT
Atak Sırasında			
Atak Dışında			

TİT: Protein :

AAA Ağırlık Skoru :

Eşlik Eden Hastalık:

Kullanılan Başka İlaç:

EK 2. İlaça Uyum Ölçeği Formu

	Kesinlikle katılıyorum	Katılıyorum	Fikrim yok	Katılmıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
Hastalığımın farkındayım ve tedavimin uzun süre devam edeceğini biliyorum.					
Bazen ilacımı almayı unutuyorum.					
Hastalığım için bana reçete edilen ilaca güveniyorum.					
İlacımı aldığımda kendimi dışlanmış hissediyorum.					
Sürekli ilaç kullanmak günlük hayatımı etkiliyor.					
Evde olmadığımda(gezi vs.) ilacımı almayı unutuyorum.					
Keşke bu hastalığın ilaç dışında bir tedavisi olsaydı.					
Günlük yaşantım nedeniyle bazen ilacımı almayı unutuyorum.					
İlacımı düzgün kullanırsam hastalığımın iyileşeceğini inanıyorum.					
İlacın yan etkilerini biliyorum.					
Uzun zamandır ilacımı düzgün kullanmam için uyarılmam gerekiyor					
Devamlı ilaç kullanmanın başka hastalıklara yol açacağından korkuyorum.					
İlacımı bırakırsam hastalığım kötüleşir.					
İlacımı düzgün kullanmaya bir türlü alışamıyorum					
İlacımı unuttuğumda geç de olsa içerim, doz atlamam.					
İlacımı bırakırsam <u>şikayetlerim</u> artabilir.					
Devamlı ilaç kullanmaktan bıktım.					
Günde bir <u>kezden fazla</u> ilaç kullanmanın zor olduğunu düşünüyorum.					

EK 3. Etik Kurul Onay Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı ile İzlenen Hastalarda İlaça Uyumu Etkileyen Faktörler ve Hastalık Ağrılığına Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019-166

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019-166	Tarih: 14.05.2019		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER	Histoloji ve Embriyoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. N. Yaşar ÖZBEK	Çocuk Hematoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. H. Tuğrul TIRYAKI	Çocuk Cerrahi ve Çocuk Üroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Emine DİBEK MİSİRLİOĞLU	Çocuk Alerji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI	Çocuk Nefroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Saliha ŞENEL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Dr. Sami Ulus Kadın ve Çocuk Sağlığı ve Hast. EAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aslımur ÖZKAYA PARLAKAY	Çocuk Enfeksiyon	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kemal SAYAR	Farmakoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Dışat YILDIRIM BİNGÜL	Fizyoloji	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı ile İzlenen Hastalarda İlaç Uyumu Etkileyen Faktörler ve Hastalık Ağırliğına Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019-166

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İrfan Baştuğ Cad. Ziraat Mah. Kurtdereli Sok. No:10 Dışkapı/Altındağ - ANKARA
	TELEFON	312 596 98 59
	FAKS	312 347 23 30
	E-POSTA	diskapi.cocuk.eah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Banu ÇELİKEL ACAR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Romatoloji Uzmanı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	




Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER
İmza:

Meltem

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı ile İzlenen Hastalarda İlaça Uyumu Etkileyen Faktörler ve Hastalık Ağırlığına Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019-166

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uzm. Dr. Mine YENİCE	Halk Sağlığı Uzmanı	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Gökçen Bilge ŞENTÜRK	Avukat	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müd. Yrd. Talip KESKİN	Sağlık Kurumları İşletmeciliği	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.