

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA
YAŞAM BEKLENTİSİ VE BELİRLEYİCİLERİ**

Dr. FERİDE YÜKSEL

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. SERVET AKAR

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA
YAŞAM BEKLENTİSİ VE BELİRLEYİCİLERİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. FERİDE YÜKSEL

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. SERVET AKAR**

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	7
AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ.....	7
2.1. Klinik Bulgular	7
2.2. Epidemiyoloji.....	11
2.3. Etiyoloji ve Patogenez.....	12
2.3.1. Genetik faktörler ve İmmolojik Olaylar	12
2.4. Tedavi	15
2.5. Prognoz	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Hastalar	17
3.2. Tanımlamalar.....	18
3.2.1. Hastalık Tanısı.....	18
3.2.2. Hastalık Şiddeti.....	19
3.2.3. Sigara Kullanımı	19
3.2.4. Uzamış Artrit.....	19
3.2.5. Uzamış Febril Myalji	19
3.2.6. Hipertansiyon, Koroner Arter Hastalığı ve Diyabetes Mellitus	20
3.3. İstatistiksel Analiz	21
4. SONUÇLAR.....	22
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	22
4.2. Hastalık Komplikasyonları.....	26
4.3. Eşlik Eden Hastalıklar.....	27
4.4. Hastaların Ölüm Nedenleri ve Etkili Faktörler	28
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7. KAYNAKLAR	36

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Farklı etnik gruplarda FMF'in klinik özelliklerinin görülme sıklıkları	8
Tablo 2: FMF tanısı için Livneh ve arkadaşlarınca ileri sürülen kriterler.....	18
Tablo 3: Hastalık şiddetinin saptanmasında Mor A. ve arkadaşları tarafında belirlenen kriterler.....	18
Tablo 4: Hipertansiyon tanımı ve sınıflandırması	20
Tablo 5: Koroner arter hastalığı için kullanılan sınıflandırma	20
Tablo 6: Diyabetes Mellitus tanımı	20
Tablo 7: Hastaların demografik ve kümülatif klinik özellikleri	23
Tablo 8: Hastaların görüşme şekillerine göre demografik ve kümülatif klinik özellikleri	23
Tablo 9: Hastalık başlangıcında ve seyirde ortaya çıkan klinik bulgular	25
Tablo 10: Hastaların FMF-Şiddet skoru dağılımları.....	25
Tablo 11: Ölen ve sağ kalan hastaların takip başlangıcındaki demografik ve klinik özellikleri	28
Tablo 12: Ölen hastaların demografik verileri, semptom ve takip süresi, böbrek hastalığı varlığı ve ölüm nedenler	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hastalığa sebep olan sekans varyantlarının gendeki lokalizasyonu.....	13
Şekil 2: Hastaların dağılımı ve görüşme şekli	22
Şekil 3: Hastaların doğum yeri bölgelerinin % dağılımı	24
Şekil 4: Böbrek hastalığının sağkalım üzerine etkisi	30
Şekil 5: Amiloidoz ile sağkalım arasındaki ilişki.....	31

KISALTMALAR

AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
ASC:	Apoptosis- Associated Speck-like Protein
AS:	Ankilozan Spondilit
ca:	Kanser
CARD:	Caspase Recruitment Domain
CC kemokin:	Cystein- Cystein Kemokinler
DM:	Diyabetes Mellitus
DDF:	Death Domain Fold
ELE:	Erizipel Benzeri Eritem
ENBL:	Eritema Nodosum Benzeri Lezyon
FMF:	Ailevi Akdeniz Ateşi
F-SS:	FMF-Şiddet Skoru
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HT :	Hipertansiyon
HSP:	Henoch Schönlein Purpurası
IL-1:	Interlökin - 1
IL-18:	Interlökin - 18
IL-33:	Interlökin - 33
IL-1 β :	Interlökin - 1 β
IFN- α :	Interferon - α
IFN- γ :	Interferon - γ
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
MDR1:	Multi Drug Resistance Protein 1
MIP-1 α :	Makrofaj İnflamatuvar Protein -1 α
MR:	Manyetik Rezonans
MEFV geni:	MEditerranean FEver geni
NHL:	Hodgkin dışı Lenfoma
OGTT:	Oral Glikoz Tolerans Testi
OR:	Odds Ratio (Tahmini Risk Oranı)
PAN:	Poliarteritis Nodosa
PYD:	Pyrin Domain
RA:	Romatoid Artrit

SMR:	Standardize Mortalite Oranı
SAA1:	Serum Amiloid A 1
SpA:	Spondilartrit
SD:	Standart Deviasyon
SSK:	Sosyal Sigortalar Kurumu
SVO:	Serebro Vaskuler Hastalık
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
Th1:	T helper 1
TEKHARF:	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TNF α :	Tümör Nekrozis Faktör α
TUİK:	Türkiye İstatistik Kurumu
Tc 99m - MDP:	Tc 99m Metilen Difosfonat
3'-UTR:	Three prime Untranslated Region
USA:	United Stated of America

TEŞEKKÜR

İlgi ve anlayışıyla tecrübelerini aktararak, iç hastalıkları uzmanlık eğitimime büyük katkıda bulunan, hekimlik adına çok şey öğrendiğim ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam ve tez danışmanım Doç.Dr.Servet Akar'a;

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleriyle bana destek olan, yaptığım işe duyduğum sevginin şekillenmesini sağlayan, yetişmemde emeği geçen; başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İlkay Şimşek olmak üzere tüm hocalarıma;

İyi ve kötü günlerimde yanımda olan ve tezimi hazırlama sürecinde bana destek veren Uz.Dr.Dilek Solmaz, Uz.Dr.Gerçek Can, Uz.Dr.Özgül Soysal Gündüz ve Dr.Sena Beyazyıldırım'a;

Eğitimim boyunca acı, tatlı birçok anı paylaştığım, yardımlarını ve dostluklarını esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma;

Beni her zaman sabır, sevgi ve fedakarlıkla destekleyen ve her zaman yanımda olan sevgili annem ve aileme;

Sonsuz teşekkürler,

Dr.Feride Yüksel

ÖZET

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA YAŞAM BEKLENTİSİ VE BELİRLEYİCİLERİ

Dr. Feride Yüksel

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı/İZMİR 35340

feride.yuksel@deu.edu.tr

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (*Familial Medierranean fever*, FMF) tekrarlayan ateşli serozit atakları ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Kolşisinin tedavide kullanılmaya başlanmasından önceki dönemde yapılan çalışmalarda, hastaların çoğunun amiloidoza sekonder böbrek yetmezliği nedeniyle 40 yaşından önce öldüğü görülmüştür. Ancak, sürekli kolşisin tedavisinin amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, erişkin FMF hastalarında kolşisinin tedavide kullanımından sonraki dönemde ölüm nedenleri ve sağkalım hızını ve belirleyicilerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji ve Nefroloji Bilim Dallarında FMF tanısı ile izlenen tüm hastalar dahil edildi. Temmuz 1992'den beri kayıtlı olan 650 hastadan 587'si ile görüşüldü ve formel değerlendirme için polikliniğe davet edildi. Hastaneye gelemeyen hastalar ile ayrıntılı telefon görüşmesi yapıldı. Yapılandırılmış anket formu kullanılarak, hastaların sosyoekonomik demografik verileri, mevcut ve kümülatif klinik özellikleri ve şiddet skorları elde edildi. Takip süresi içerisinde mortalite analizi için, Türk populasyonunun mortalite istatistikleri kullanılarak, yaşa ve cinsiyete göre standardized mortality hızı (SMR) hesaplandı. Mortaliteyi belirleyen faktörler, Kaplan-Meier metodu ve Cox proportional hazard modeliyle değerlendirildi.

Sonuçlar: 381 hasta (195 kadın; ortalama yaş $37,7 \pm 12,2$) ile poliklinikte yüz yüze ve 206 hastayla (106 kadın; ortalama yaş $39,8 \pm 13,6$) telefonla görüşüldü. 63 hastaya (tüm hastaların %9,7'si, 31 kadın; ortalama yaş $40,2 \pm 10,7$) çalışma süresince ulaşılamadı, fakat bunların hiçbirisi Türkiye ölüm kayıtları veritabanında bulunamadı. Ulaşılamayan hastaların başlangıç demografik ve başlıca klinik karakteristikleri grubun kalanıyla benzerdi. 385 hastanın MEFV gen analizi vardı ve en sık mutasyon M694V (338 allel; %43,9) idi. Çalışma sırasında hastaların çoğu (%94,4) kolşisin kullanmaktaydı. 37 (%6,9) hastada biyopsi ile gösterilmiş amiloidoz, 44 (%8,1) hastada böbrek hastalığı saptandı. Ortalama 6.48 ± 4.3 yıllık takip

süresinde 14 (dokuz kadın) hastanın öldüğü saptandı. Yedi hastada amiloidoz ve komplikasyonları ölüm nedeni idi. Tek değişkenli analizlerde, amiloidoz, böbrek hastalığı, ileri yaş, ücretli çalışma, böbrek nakli, koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve medeni halin artmış mortaliteyle ilişkili olduğu, fakat Cox regresyon analizinde, yalnızca böbrek hastalığının mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterildi ($p=0,018$). Bizim hasta grubumuzda toplam sağkalım hızı, genel Türk popülasyonundan anlamlı bir şekilde farklı değildi (SMR 1.48 [95% CI 0.81-2.49]).

Sonuç: Bulgularımız; kolşisinden sonraki dönemde, FMF hastalarında sağkalım genel popülasyonla kıyaslanabilir olsa da, böbrek hastalığının hala mortalitenin başlıca belirleyicisi olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Ailevi Akdeniz ateşi, Amiloidoz, Standardize Mortalite Oranı (SMR)

SUMMARY

SURVIVAL AND IT'S PREDICTORS IN FAMILIAL MEDITERRENEAN FEVER PATIENTS

Dr. Feride Yüksel feride.yuksel@deu.edu.tr

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Dokuz Eylül University Hospital Department of Internal Medicine İnciraltı / İZMİR
35340

Objective: Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disease, characterized by recurrent attacks of fever and serositis. In studies conducted before colchicine treatment was introduced it was demonstrated that most of the patients died from renal failure secondary to amyloidosis before the age of 40. However continuous colchicine treatment was shown to inhibit the development of amyloidosis. Therefore the aim of this study is to determine causes of death, the rates and the predictors of survival in adult patients with FMF in the colchine era.

Patients and Methods: Patients under the care of all specialists (Internal Medicine, Rheumatology, and Nephrology) in one university hospital were included in the study. In total 587 out of 650 patients who had registered since July 1992 were contacted and invited to the outpatient clinic for a formal evaluation. For patients who could not come to the hospital a detailed telephone interview was conducted. We obtained socioeconomic demographic data, presenting and cumulative clinical features, disease severity scores by using a structured questionnaire. During the follow up period mortality was analyzed by calculating age and sex standardized mortality ratio (SMR) by using mortality statistics of Turkish population. Factors predictive of mortality were evaluated by Kaplan-Meier method and the Cox proportional hazard model.

Results: A formal inquiry was performed in 381 patients (195 female; mean age 37,7 ± 12,2 years) in outpatient setting and in 206 (106 female; mean age 39,8 ± 13,6) by telephone interview. 63 patients (9,7% of all patients; 31 female; mean age 40,2±10,7 years) could not be contacted during the study period but none of them was found in Turkish mortality registry database. Initial demographic and major clinical characteristics of patients who could not be reached were similar with the rest of the group. A total 385 patients has MEFV analysis and M694V was the most frequent mutation (338 alleles; 43,9%). Most of the patients (94,4%) were taken colchicine at

the time of the study. 37 patients (6,9%) have biopsy proven amyloidosis and 44 (8,1%) have renal disease. During a mean 6.48 ± 4.3 years of follow-up; 14 patients (nine female) died and amyloidosis and its complication were the leading causes of death in seven patients. Univariate analysis revealed that amyloidosis, renal diseases, increasing age, paid employment, renal transplantation, coronary heart disease, hypertension and marital status were associated with an increased mortality, but Cox regression analysis showed renal disease as the only significant predictor of mortality ($p=0,018$). In our patient group overall survival rate was not significantly different from Turkish general population (SMR 1.48 [95% CI 0.81-2.49]).

Conclusion: Our findings suggests that although the survival of FMF patients is comparable to the general population in the colchicine era, renal disease still predicts mortality.

Key words: Familial Mediterranean fever, Amyloidosis, Standardized Mortality Ratio (SMR)

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (*Familial Medierranean fever*; FMF) başlıca Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplarda görülen, otozomal resesif kalıtılan, herediter bir hastalıktır. FMF geni (*MEFV*) 16. kromozomun kısa kolunda yer almakta [1,2] ve “*pyrin*” veya “*marenostrin*” olarak adlandırılan bir proteini kodlamaktadır. Söz konusu proteinin fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, N-terminal bölümünün inflamasyon ve apoptoz yolaklarında rol oynayan bazı proteinlere benzerliği gösterilmiştir [3]. Günümüzde pyrinin fonksiyonu ile ilişkili en güçlü kanıt interlökin-1(IL-1) işlenmesi dolayısı ile proinflamatuvar yanıtta rol oynadığı yolundadır. Ancak ilginç olarak hastalıkta rol oynadığı gösterilen mutasyonlar proteinin C terminal kısmında lokalizedir.

Hastalık başlıca tekrarlayan, ateşli serozit atakları ile karakterizedir. FMF'in ilk olarak 1908 yılında tanımlandığı [4,5] düşünülmele beraber 1945 yılında ayrı bir klinik antite olarak bildirilmiştir [6]. 1950'li yılların başlarında FMF ile, ölümcül potansiyeli bulunan bir komplikasyon olarak, amiloidozun ilişkisi tanımlanmıştır [7]. Fenotip ve genotip ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber bazı araştırmalarda M694V mutasyonunun daha ciddi hastalık bulguları ve amiloidoza yakınlıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha önce yaptığımız ve Türkiye'den çok sayıda merkezin katıldığı bir çalışmada [8] diğer mutasyonlar ile fenotip ilişkisi gösterilememiş yalnızca homozigot M694V mutasyonu taşımanın daha erken başlangıç yaşı, daha sık artralji ve artrit ile ilişkisi olduğunu saptamıştık.

1970'li yılların başlarında kolşisinin FMF'li hastalarda kullanılmaya başlanması belki hastalık için başlıca dönüm noktalarından birisi olmuştur [9-11]. Gerçekten son dönemde kolşisine klinik yanıt tanının doğrulanması için de kullanılmaktadır. Günümüzde FMF için standard tedavi; düzenli kolşisin kullanımı olup bu tedavi çoğu hastada hastalığın tam remisyonu veya atakların sıklık ve şiddetinin azalmasına yol açmaktadır [9,11]. Düzenli ve uygun dozlarda kolşisin kullanımının ataklar üzerinde etkili olmasa bile, amiloidoz gelişiminden koruduğu hatta renal amiloidozun gerilemesine yol açtığı gösterilmiştir [12,13].

FMF hastalarında yaşam beklentisi ile ilgili yapılmış detaylı bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak kolşisinin tedavide kullanılmaya başlanmasından önce beklenildiği üzere FMF hastalarında prognozu belirleyen esas faktörün amiloidoz olduğunun farkına varılmıştır [14]. Bu konudaki ilk gözlem 40 yılı aşkın süre önce İsrail'den bildirilen bir vaka serisidir. Hastaların çok büyük bölümünün (%90'ından

fazlası) 40 yaş altında olduğu bu vaka serisinde amiloidoz sıklığı %26.5 olarak belirtilmiş [15] ve amiloidoz (bir hastada gastrointestinal diğer 66 hastada renal) ile komplikasyonlarının gözlenen 69 ölüm vakasının 67'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yazarlar bu vakaların 114'ünün beş yıldan uzun süredir idrar tetkiki veya rektal biyopsisi olmadığını vurgulamamışlardır. Bu gözlemden hemen sonra aynı yazarlar, 43 yaş ve üzerindeki hastalarda %75'lere varan oranda amiloidoz gelişimini göstermişlerdir [16]. Daha sonra benzer bir veri olmaması nedeniyle, bu çalışma ile FMF hastalarında, tedavide kolşisinin kullanıma girdiği ve kolay bulunabildiği bir dönemde, yaşam beklentisini ortaya koymayı planladık. Ayrıca bu çalışma ile bu hasta grubunda yaşam beklentisi üzerinde amiloidoz ve diğer faktörlerin rolünü araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

2.1. Klinik Bulgular

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), otozomal resesif kalıtımla aktarılan, tekrarlayan ateşli ataklarla karakterli bir hastalıktır. Ataklarda başlıca steril peritonit, plevrit, artrit görülür daha az oranda perikard, deri (erizipel benzeri eritem; ELE) ve tunika vaginalis de etkilenebilir. Hastaların %90'ında ilk atak 20 yaşından önce görülür [15]. Ataklar genellikle aniden başlar ve çoğu kez 6-96 saat içerisinde kendi kendini sınırlar. Ataklar arası dönemde hastalarda klinik olarak herhangi bir yakınma görülmez. Yaklaşık %60 oranında ilk atak 10 yaşından önce görülür ve hastaların büyük kesiminde (%90) başlangıç yaşı 20 yaş ve daha öncedir [15].

Hızla yükselen, 38⁰C üzerine çıkan ateş yüksekliği hemen tüm hastalarda gözlenir. Nadiren hastalarda daha düşük ateş yüksekliği veya bazen ateşsiz ataklar olabilir. Bazı hastalar hiç ateşlerinin yükselmediğinden bahsetmektedir. Ateşsiz ataklar yaşadığını söyleyen hastaların çoğu vücut ısılarını ölçmemektedir. Çok sık olmayarak tekrarlayan ateş yüksekliği FMF'in ilk bulgusu olabilir [17].

Abdominal ataklar, oldukça yaygındır ve hastaların yaklaşık %95'inde gözlenir [8,15,17]. Karın ağrısı sıklıkla lokalize başlar ve ardından tüm karına yayılır. Klinik ve patolojik bulgular generalize akut peritonit tablosuyla uyumludur. Tipik ataklarda, atak süresince kabızlık görülmekle birlikte %10-20 hastada ishal de olabilir [17]. İshal çocuk hastalarda daha sık olabilmektedir [18]. Direk karın grafisinde, ileus düşündürten çok sayıda hava-sıvı seviyesi görülebilir. Genellikle abdominal ataklar 1-3 gün sonunda kendiliğinden iyileşir.

Hastaların %30-40'ı, apendektomi veya kolesistektomi başta [19] olmak üzere cerrahi müdahaleye maruz kalabilir. Bu nedenle peritonit ataklarının, diğer nedenlerden ayrımı kritik öneme sahiptir. Bazen inflamasyon posterior peritona yayılarak, renal kolik veya pelvik inflamatuvar hastalığı taklit edebilir. Tekrarlayan peritonit atakları sonucunda nadir de olsa intraperitoneal adezyonlar ve fibrozis gelişebilmektedir. Gereksiz cerrahi müdahaleler ve tekrarlayan peritonit atakları sonucunda oluşan adezyonlar da bu hastalarda karın ağrısının nedeni olabilir. FMF hastalarında diğer karın ağrısı nedenleri arasında, kolşisinin yan etkisi, gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar barsak hastalığı ve vaskulit gibi nedenler de yer alabilir [20].

Splenomegalinin %10-60 kadar hastada görülebileceği bildirilmiştir. Nadiren amiloid birikimine bağlı olduğu ve çoğu kez süregiden inflamasyona reaktif olarak ortaya çıktığına inanılır [17].

Eklem tutulumu, FMF'in sık görülen bulgularından birisidir. Sefardik hastaların yaklaşık %75'inde görüldüğü ve %16'sında ilk yakınma olduğu bildirilmiştir [15,21]. Artrit; Türk [8], Arap [22,23] ve Ermenilerde [24], Yahudilere göre önemli oranda daha düşük oranda bildirilmektedir (Tablo 1). Artralji, artritden daha siktir. En sık klinik tablo alt taraf büyük eklemlerinde ortaya çıkan akut monoartrittir. Başlangıç; genellikle ani olup, 39-40⁰C'yi bulan ateşle birlikte eklemde kızarıklık, şişlik, ısı artışı vardır. Sıklıkla kendiliğinden gelişmekle birlikte bazen öncesinde travma veya uzamış bacak egzersizleri bulunabilir. Çoğu kez atak bir hafta içinde çözülürken yaklaşık %5 hastada, daha çok diz veya kalça eklemde, uzamış artrit atakları olabilir. Hastaların çoğunda artrit tamamen iyileşmesine rağmen bazı kronik artritli hastalarda destrüktif artrit gelişebilir ve eklem replasmanına ihtiyaç duyulabilir [25-27].

Tablo 1: Farklı etnik gruplarda FMF'in klinik özelliklerinin görülme sıklıkları (%)

	Türk [8]	Yahudi [15]	Arap [23]	Ermeni [24]
Ateş	93	100	100	100
Peritonit	94	95	82	96
Artrit	47	77	37	37
Plörit	31	40	43	87
Erizipel benzeri eritem	21	46	3	8

Artritli hastalarda, artikuler tutulum olmayanlarla kıyaslandığında, hastalık başlangıç yaşı daha erkendir, erizipel benzeri eritem, myalji ve vaskulit daha sık görülmektedir [8].

Kronik artritli bazı hastalar spondilartrit (SpA) tanı kriterlerini karşılayabilir. Bu konudaki ilk bildirimlerden birisinde Langevitz ve ark. [28] FMF ve SpA arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve 3000 FMF hastasında SpA sıklığını %0.4 olarak bulmuşlardır. Bu rakam iyimser bir tahmin olabilir, nitekim söz konusu çalışmada yalnızca kronik artritli 160 hastada SpA araştırılmış ve Manyetik Rezonans (MR) gibi günümüzde daha erken tanıya olanak sağlayan yöntemler kullanılmamıştır. Bunun yanında FMF ilişkili SpA'nın bazı ayırt ettirici özellikleri olduğu da bildirilmiştir. Örneğin FMF ilişkili SpA'de HLA-B27'nin negatif olduğu ve spondilitin sıklıkla bulunmadığı gösterilmiştir

[28-30]. Ancak son yayınlanan bir çalışmada sakroiliit saptanan FMF hastalarının %47'sinde HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır [31]. Aynı çalışmada M694V mutasyonu sıklığı sakroiliiti olan FMF hastalarında %93.7 olarak bulunmuştur.

Diğer kas-iskelet bulgularıyla karşılaştırıldığında sakroiliit oldukça nadir görülen bir bulgu olmasına karşılık Türk toplumunda FMF hastalarında sakroiliit sıklığı yüksek olarak rapor edilmektedir. Cefle ve ark. [32] amiloidozu olmayan FMF'li hastalarda sakroiliit sıklığını %11, amiloidozu olanlarda %6 ve tüm grupta %10.5 saptamışlardır. Tc 99m-MDP kemik sintigrafisi kullanılarak artrit ve sakroiliit sıklığının araştırıldığı bir diğer çalışmada artriti olan grupta çoğu asemptomatik olmak üzere sakroiliit sıklığı %50, artriti olmayan grupta ise %36,1 oranında tespit edilmiştir [33]. Yine Türkiye'den son yapılan bir çalışmada ise FMF hastalarının %7'sinde direkt grafi ya da MR ile sakroiliit bulunmuştur [31]. FMF ile sakroiliit ve SpA arasında ilişki olabileceğine dair başka kanıtlar da bulunmaktadır. Nitekim daha önce FMF hastaları ve birinci derece akrabalarında yaptığımız bir çalışmada homozigot M694V mutasyonu olan ancak FMF semptomları olmayan bir hastada Ankilozan Spondilit (AS) varlığını saptadık [34] ve takiben yine ailesinde FMF öyküsü olan, M694V homozigot olmasına rağmen FMF'in klinik bulguları olmayan diğer bir hastada da AS gelişimini bildirdik [35]. Son dönemde yapılan bir çalışmada da Çınar ve ark. [36] AS'li hastalarda FMF kliniği olmadan MEFV mutasyonu taşıyıcılığını yüksek bulmuşlardır.

Göğüs ağrısının eşlik ettiği akut ateşli ataklar yaklaşık hastaların üçte birinde görülür [8] ve sıklıkla plörit nedeniyle ortaya çıkar. Plevral ataklar genellikle tek taraflıdır, tek başına görülebileceği gibi abdominal veya artiküler tutulumla eşlik edebilir. Plörezide ağrı nefes alma sırasında ortaya çıkar, dispne veya yüzeysel solunum görülebilir. Fizik muayene sıklıkla normal olmasına karşın tutulan tarafta solunum seslerinde azalma veya plevral frotman duyulabilir. Akciğer grafisinde kostofrenik açıda az miktarda, geçici efüzyon veya atelektazi gözlenebilir. Bu tip ataklar, bir hafta kadar sürebilir ve sekel bırakmadan iyileşir [17,25]. Perikard FMF'de nadiren tutulur, genelde diğer hastalık bulgularına eşlik eder. Türkiye'de perikardit %1,4 bildirilmiştir. Tamponat ve restriktif perikardit gelişimi ise oldukça nadirdir [8].

Ailevi Akdeniz ateşli hastalarda çok çeşitli cilt lezyonu olabileceği bildirilmiş olmakla birlikte; ateşle birlikte, alt ekstremitelerde, genellikle diz ile ayak bileği arasında veya ayak sırtında görülen erizipel benzeri eritem en karakteristik bulgudur. Türk hastalarda erizipel benzeri eritem sıklığı %20,9 olarak bildirilmiştir [8].

Özellikle baldırlarda ve ayaklarda egzersiz esnasında ortaya çıkan kas ağrısı sık görülen bulgulardan birisidir [15]. Genellikle ateş yüksekliği veya objektif bulgular saptanamaz ve yalnızca istirahat etmekle iyileşir. Uzamış febril myalji ise genellikle alt ekstremitelerde ve iki taraflı görülen, şiddetli, kıvrandırıcı ağrı ve hassasiyete yol açar. Şikayetler altı hafta kadar devam edebilir. FMF'in diğer bulgularından farklı olarak kolşisin ile önlenemez, kolşisin veya non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara yanıt vermez ve yüksek doz kortikosteroidlere ihtiyaç gösterir [17].

Amiloidoz, belki FMF'in en korkulan komplikasyonudur. FMF'de biriken amiloid fibrilleri AA tipindedir ve süregiden inflamasyona sekonder olduğu düşünülmektedir. 1967'de, hastaların %90'ından fazlasının 40 yaş altında olduğu, 470 vakalık İsrail'den yapılan bir bildirimde 125 hastada (%26.5) amiloidoz varlığından bahsedilmiştir [15]. Bahsedilen çalışmada yazarlar 114 hastanın beş yıldan uzun süredir idrar tetkiki veya rektal biyopsisi olmadığından bahsetmişlerdir. Bu seride amiloidoz (bir hastada gastrointestinal diğer 66 hastada renal) ve komplikasyonları gözlenen 69 ölüm vakasından 67'sinden sorumlu bulunmuştur. Hemen akabinde aynı grup tarafından yapılan bir bildirimde ise 43 yaş ve üzerindeki hastalarda %75'lere varan oranda amiloidoz gelişimi gösterilmiştir [16]. Ancak son dönemde Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada [8] 2436 hastanın 316'sında (%12.9) biyopsi ile doğrulanmış amiloidoz varlığı gösterilmiştir.

FMF ile ilgili amiloidozda başlıca böbreklerin etkileniyor olmasına karşın günümüzde kolşisin kullanımı, diyaliz ve transplantasyon gibi tedavi seçeneklerinin giderek yaygınlaşması nedeniyle gastrointestinal sistem, kalp, akciğerler, sürrenaller ve tiroid gibi önceleri klinik belirti vermeyen diğer organ tutulumları görülür hale gelmiştir [17]. Bu hastalarda histolojik doğrulama gerektiğinde rektal biyopsi, kemik iliği biyopsisi ve hatta böbrek biyopsisi gündeme gelebilir.

FMF'de amiloidoz gelişimi için risk faktörlerinin ortaya konmasına yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Atak sayısı, sıklığı ve şiddeti amiloidoz ile ilişkili bulunmamıştır [8,15,37]. Gerçekten yalnızca nadiren veya hafif ataklar yaşayan hastalarda ve hatta hiç atak olmadan da (fenotip II) amiloidoz gelişimi görülebilmektedir [17]. Türkiye'den çok sayıda hastanın özetlendiği bir çalışmada [8] tanısal gecikme ile ailede amiloidoz varlığının hastalık riskini anlamlı oranda artırdığı (OR 4.54) bulunmuştur. Aynı çalışmada M694V dahil MEFV mutasyonlarının amiloid birikimi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Oysa çok uluslu bir diğer kayıt çalışmasında %11,4 amiloid nefropati varlığı bildirilmiş ve hastanın çalışmaya alındığı ülke (OR

3.2), Türkiye dışında diğer ülkelerde M694V homozigotluğu (OR 2.6), ailede FMF varlığı (OR 2.0) ve hastalık süresi (her beş yıl için OR 1.2) amiloidoz gelişimi için risk faktörleri olarak bildirilmiştir [37]. MEFV dışında SAA1 geni α/α genotipinin; Türk, Ermeni ve Yahudi toplumlarında amiloidoz riskindeki artışla ilişkili olduğu da gösterilmiştir [38-40].

FMF hastalarında amiloidoz dışında da böbrek tutulumu görülebilmektedir. Sıklıkla atak esnasında hastalarda mikroskopik hematüri saptanmaktadır. Bunun dışında bu hastalarda bazen glomerüler hastalıklar da olabilir. Ulusal FMF çalışmamızda 22 hastada non-amiloid glomerüler hastalık varlığı saptanmıştı ve bunlar değişik tipte glomerülopatileri içermekteydi [8]. Ayrıca Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve poliarteritis nodoza (PAN) başta olmak üzere belli vaskülitlerin FMF'li hastalarda daha sık görülebildiğine dair bildirimler de mevcuttur. Bu hastalarda da renal vaskülit görülebilir. PAN gelişen FMF'li hastaların, FMF olmayanlara göre daha erken başlangıç gösterdiği, daha iyi prognozlu olabilecekleri ileri sürülmüştür [41].

2.2. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz ateşi hemen yalnızca Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudilerde görülen kalıtsal bir hastalıktır. Diğer ülke ve toplumlarda oldukça nadir bir hastalık olmasına karşın Fransa, İtalya, İspanya, Almanya, Yunanistan, Girit ve hatta Amerika Birleşik Devletleri, Japonya ve Avustralya'dan da olgular bildirilmiştir [42-44]. Olasılıkla dünyada en yüksek sayıda FMF'li hasta Türkiye'de bulunmaktadır. Türkiye'de hastalık sıklığı 1:395 - 1:1073'dir [45,46]. Bu durumda Türkiye'de 100.000'den fazla FMF hastasının olduğu düşünülmektedir. Etnik gruba göre değişmekle birlikte İsrail'de sıklığın 1:1000'den hafifçe daha yüksek ve yaklaşık 10.000 hastanın var olduğu tahmin edilmektedir [47]. Ermenistan'da yaklaşık 1:500 olduğu tahmin edilen prevalans ile yaklaşık 6.000 hastanın olduğu düşünülmektedir [48]. Hastalıkta her iki cinsiyet benzer oranda etkilenmiş olması beklenmekle birlikte [8], bazı yayınlarda erkek cinsiyetin hastalıkta daha baskın olduğundan bahsedilmektedir.

Beklenildiği üzere MEFV gen mutasyon taşıyıcılığı hastalık epidemiyolojisine paralel bir seyir göstermektedir. MEFV taşıyıcılığı Türkiye ve Kuzey Afrika Yahudi popülasyonunda 1/5, Ermenilerde 1/7 iken Askenazi Yahudilerinde 1/11 olarak bulunmuştur [47,49,50].

2.3. Etiyoloji ve Patogenez

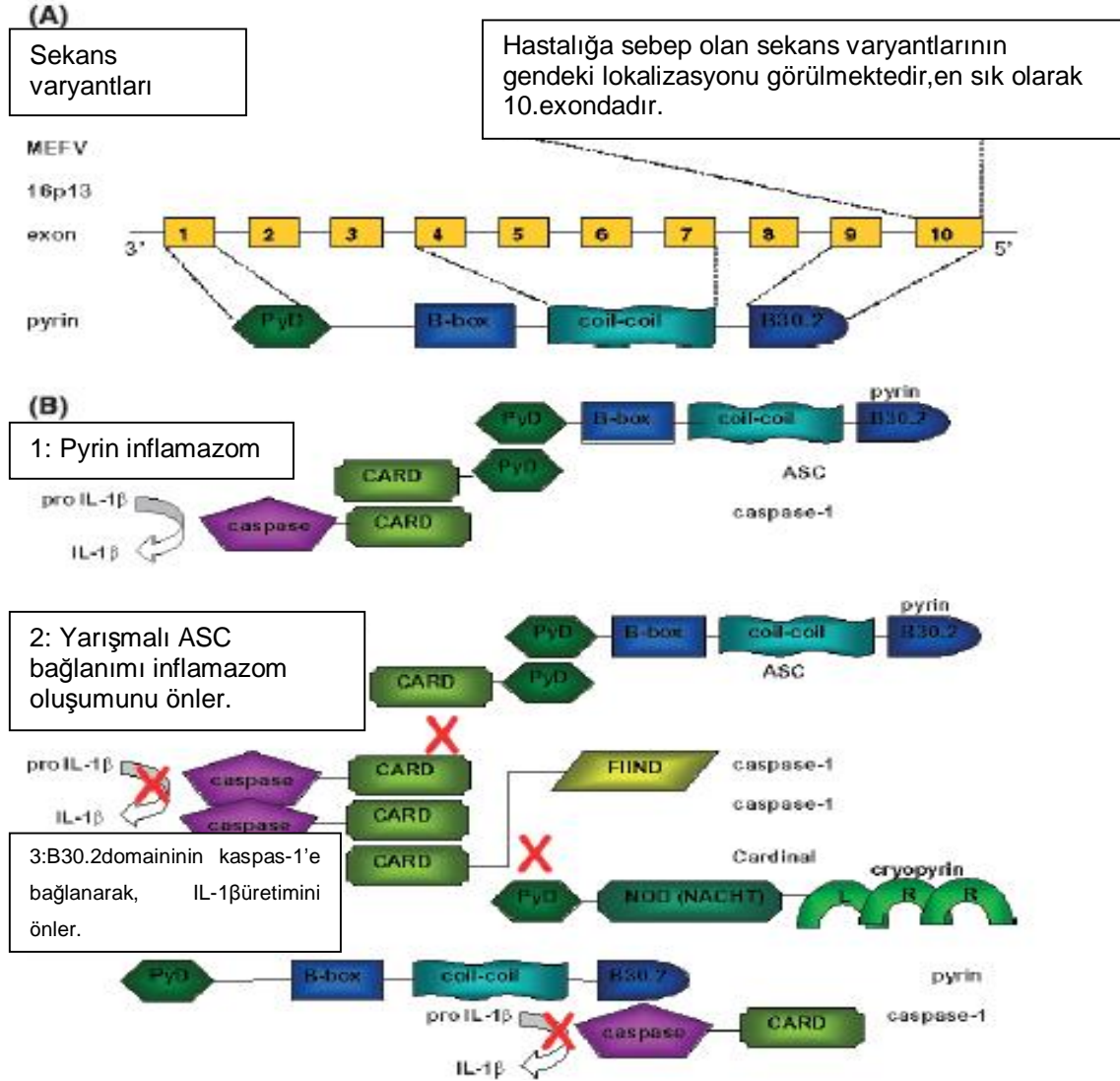
2.3.1. Genetik Faktörler ve İmmünolojik Olaylar

Ailevi Akdeniz Ateşinde, hastalığa yol açan (**ME**diterreanean **FE**ver-MEFV) gen 1997 yılında bulunmuştur [1,2]. MEFV, 16.kromozomun kısa kolunda (16.p13.3) yer almaktadır ve 781 amino asitten oluşan, 95-kDa ağırlığında bir protein olan *pyrin* veya *marenostrin* adı verilen bir proteini kodlamaktadır. Pyrin proteini başlıca nötrofillerde, eozinofil, monosit, dendritik hücreler ve fibroblastlarda eksprese edilmektedir [1,2,51,52]. Ancak günümüzde pyrinin fizyolojik rolü ve FMF'li hastalarda bulunan mutant pyrinin patofizyolojideki yeri konusunda tam bir görüş birliği yoktur.

MEFV geninin tanımlandığı çalışmalarda ekson 10'da dört mutasyon (M680I, M694V, M694I, V726A) gösterilmiştir ve ardından ekson 2'de sekans değişikliği olarak E148Q bulunmuştur. Birkaç çalışmada bu beş mutasyonun Orta Doğu bölgesindeki FMF hastalarının %85'inden fazlasında sorumlu oldukları gösterilmiştir [53]. Günümüzde otoinflamatuar hastalıklarda rolü olan mutasyonlar için bir online veritabanı olan Infevers'da (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/>) >180 mutasyon yer almaktadır. Bu mutasyonların çoğu nadirdir, herhangi bir klinik fenotipe neden olmamakta ve çoğu yalnızca FMF'in sık olmadığı toplumlarda görülmektedir.

Pyrin proteini sitoplazmada yer alır ve tubuline (mikrotubullere) bağlanır. Bu durum belki de, tubuline bağlanarak hücrenin normal tubuler şebekesinde fonksiyon kaybına yol açan, kolşisinin tedavi edici etkisi için de bir bağlantı olabilir [54]. Pyrin C terminalinde B30.2, coiled coil, B-box ve N terminalinde pyrin (*pyrin domain*; PYD) olmak üzere en az dört bölüm içerir (Şekil 1). PYD; bir ölüm bölgesi katlantısı (*Death Domain Fold*; DDF) içerir ve apoptozda rolü olan bir adaptör protein ile (*apoptosis-associated speck-like protein with a CARD*; ASC) etkileşime girer [55]. Ancak pyrin ile apoptozun hem uyarıldığı [56] hem de inhibe edildiği [3,57] gösterilmiştir. Pyrinin kendisinin pro-inflamatuar sitokin üretimine neden olduğuna dair kanıtlar yer almaktadır. Daha önce de bahsedildiği üzere pyrin bir adaptör protein olan ASC'a bağlanır [3]. Bu şekilde pyrinin kendisinin interlekin (IL)-1, IL-18 ve IL-33 oluşumuna yol açan bir inflamazom oluşturabileceği ileri sürülmüştür [58]. Bununla birlikte diğer çalışmalarda pyrinin ASC'a bağlanmada kaspas-1 ile yarışmaya girerek [59,60] veya B30.2 bölgesinin doğrudan kaspas-1'e bağlanması yoluyla [61] sitokin üretimini inhibe ettiği de gösterilmiştir. Hastalığa neden olan mutasyonların büyük bir bölümünün B30.2 bölümünde bulunması nedeniyle bu sekans değişikliklerinin

kaspas-1'e bağlanma ve inhibe etme fonksiyonuna engel olarak IL-1 β üretiminde artışa yol açtığı ileri sürülmüştür [55].



Şekil 1: Pyrin. (A) . MEFV genindeki mutasyonların çoğu 10.exonda lokalizedir. Pyrin ve domainleri görülmektedir. (B). 1: Pyrin kendisi inflamazom gibi davranarak ASC ile etkışime girer. 2: Pyrin ASC ile bağlanarak, ASC cryopyrin bağlanmasını engellemekte, buda cryopyrin inflamazom formasyonunun oluşumunu inhibe etmektedir. 3: Pyrinin B30.2 domaininin kaspas-1 ile bağlanması, IL-1 β üretimini inhibe etmektedir.

FMF'in oldukça geniş bir klinik yelpazesi bulunmaktadır. Bu hastalarda genotip-fenotip ilişkisinin değerlendirilmesi; genetik faktörler dışında etnik ve çevresel etmenlerin de klinik üzerinde etkili olması nedeniyle, oldukça güçtür. MEFV geninin yukarıda bahsedilen inflamasyon ve apoptozdaki olası rolü yanında, MEFV

mutasyonlarının FMF dışında HSP, Behçet hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklarda rolü olabileceği bildirilmiştir [62-64]. Ayrıca yakın dönemde yapılan bir çalışmada Rabinovich ve arkadaşları MEFV mutasyon taşıyan romatoid artritli (RA) hastaların daha şiddetli hastalık geliştirebileceklerini bildirmişlerdir [65]. Benzer bir doz, mutasyon pozisyonu ve klinik ilişkisi FMF'li hastalarda da bildirilmiştir. Arap kökenli hastalarda M694V/M694V ve M694V/V726A pozitif hastalarda en yüksek hastalık şiddeti ve M694I/ M694I pozitif hastalarda daha hafif hastalık varlığı bildirilmiştir [66]. Daha hafif hastalığı olan ve geç başlangıçlı çoğu Japon hastanın tek bir M694I mutasyonu taşıdığı gösterilmiştir [67]. Türk hastalarda M694V en sık görülen mutasyondur ve %33.9-%51.4 sıklığında bildirilmektedir [8,68]. Genel olarak M694V daha şiddetli hastalık seyri, daha erken başlangıç, atak ve artrit sıklığının yüksekliği, plörezi, sakroiliit, daha yüksek dozda kolşisine ihtiyaç duyma ve daha sık amiloidoz gelişimi ile birliktelik göstermektedir [69]. Bunun yanında E148Q'nun daha hafif hastalık bulguları ile ilişkili olduğu ve en az penetrasyon gösteren mutasyon olduğu gösterilmiştir [70]. E148Q'nun FMF'in sık görüldüğü toplumlarda özellikle sağlıklı bireylerde sık görülmesi, Arap kökenli hastalarda hiç görülmemesi nedeniyle bir mutasyon olmaktan çok, polimorfizm olabileceği üzerinde de durulmaktadır [71].

Kodlayıcı bölge mutasyonu gösterilemeyen bir grup FMF'li hastada Ustek ve arkadaşları MEFV geni 3'-UTR polimorfizmlerinin rolünü araştırmışlar ve bu polimorfizmler ile hastalık yatkınlığı arasında bir ilişki olabileceğini göstermişlerdir [72]. Hastalık patogenezinde rolü olabilecek diğer faktörleri araştıran ülkemizde yapılan bir çalışmada; bir CC kemokin üyesi olan makrofaj inflamatuvar protein-1 α 'in (MIP-1 α) ataklar esnasında düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir. MIP-1 α aktive T lenfositlerinden interferon- γ (IFN- γ) üretimini artırarak Th1 yanıtını uyardığından ataklar esnasında yükselen düzeylerinin FMF'li hastalarda T hücre aracılı immüniteyi artırdığı düşünülmektedir [73]. Son olarak Çelebi ve arkadaşları [74] TNF α gen promotor polimorfizmleri (TNF α /238 ve TNF α /308) ile FMF'e yatkınlık ve hastalık şiddeti arasındaki ilişki gösterememişlerdir.

2.4.Tedavi

Günlük kolşisin kullanımı FMF tedavisinin temelini oluşturur. Düzenli kullanıldığında kolşisin çoğu hastada atakları engelleyebilir veya atak sıklığını, şiddetini ve süresini azaltabilir [9,11]. Günlük 1,5 mg/gün üzerindeki dozlarda [12] düzenli kullanıldığında kolşisinin amiloidoz gelişimini engellediği, amiloidozlu hastalarda böbrek fonksiyonlarının daha da kötüleşmesini önlediği [13] ve hatta proteinüriyi azalttığı [13,75] 1980'li yılların ikinci yarısından bu yana bilinmektedir. Yakın dönemde pediatrik FMF hastaları ile ilgili bir konsensusta, kolşisinin tanı konulur konulmaz başlanması ve ömür boyunca kullanılması önerilmiştir. 10 yaş ve üzerindeki hastalarda kolşisinin 1,5 mg/gün başlanması ve standard tedaviye yanıt vermeyen hastalarda 2 mg/gün doza çıkılabileceği bildirilmektedir [76]. Aynı görüş birliği makalesinde; amiloidozlu veya böbrek naklinden sonra olduğu gibi yüksek riskli hastalarda, klinik olarak atakları kontrol eden dozdan bağımsız olarak, 2 mg/gün gibi yüksek dozların kullanımı önerilmektedir. Böbrek yetmezliği olan amiloidozlu hastalarda da önerilen doz 2 mg/gün olmasına rağmen üremik hastaların artmış yan etkilerden dolayı toleransının düşük olacağı hatırlanmalıdır [25].

Yaklaşık %5-10 hasta düzenli kolşisin kullanıma rağmen atak yaşayabilir. Bu hastalarda mononükleer hücrelerde kolşisin konsantrasyonunun, yanıtı hastalardan daha düşük olabileceği [77], veya mononükleer hücrelerde *ABCB1 (MDR1)* gen ekspresyonunu değiştirebilecek 3435C/T polimorfizminin dirençle ilgili olabileceği ileri sürülmüştür [78]. Bu şekilde düzenli kolşisin kullanımına rağmen atakları olan hastalarda 2.5-3 mg/gün dozları dikkatlice denenebilir [25].

Uzun süreli kolşisin kullanımı oldukça güvenli bir tedavidir. Kolşisin, FMF'li hastalarda gebelikte de kullanılabilir ve hatta daha önceleri önerilenin aksine amniosenteze ihtiyaç olmadığı belirtilmektedir [42]. Yine emzikli annelerin de, yeni doğanın maruz kalacağı dozun çok düşük olması ve çocuğun büyümesini inhibe etmemesi nedeniyle, kolşisine devam etmeleri önerilmektedir. Kolşisinin en sık yan etkisi, özellikle yüksek dozlarda görülen, ishal ve karın ağrısıdır. Döküntü, saç dökülmesi, lökopeni, trombositopeni, nöropati, myopati, karaciğer hasarı gibi diğer kolşisin yan etkileri son derece nadirdir ve genellikle böbrek yetmezliği olanlarda saptanabilir [25].

Kolşisine yanıtı olmayan hastalarda daha önce, atak sırasında interferon-alfa (IFN- α) kullanımının yakınmaların iyileşmesinde oldukça etkili olduğunun göstermiş olmamıza karşın [79], yakın dönemde yaptığımız bir çift-kör kontrollü çalışmada bu

etki doğrulanamamıştır [80]. Ancak diğer bir grup tarafından yapılan araştırmada kolşisine dirençli FMF ataklarının kontrolünde, sürekli interferon tedavisinin etkili olabileceği gösterilmiştir [81]. Bazı olgu sunumlarında tümör nekroz faktörü antogonistlerinin bu hastalarda etkili olabileceği bildirilmektedir. Son dönemde Seyahi ve arkadaşları da [82] kolşisin yanıtızsız beş hastanın etanercept veya talidomid tedavisinin sonuçlarını yayınlamışlardır ancak periferik nöropati veya teratojenite gibi yan etkileri, talidomid kullanımını önemli ölçüde sınırlamaktadır.

2.5. Prognoz

Yukarıda da bahsedildiği üzere kolşisin kullanımından önce hastalar büyük ölçüde 40 yaşından sonra amiloidoz geliştirmekte ve kaybedilmekteydiler. Öyle ki Amerika Birleşik Devletleri'nde fenotip 1 ve fenotip 2 olarak sınıflandırılan ve 78 ile 53 yaşlarına kadar yaşadıkları belirtilen iki kardeşin oldukça perstijli bir dergide bildirilmiş olması ilgiye değerdir [83]. Kolşisinin FMF tedavisinde altın standard haline gelişinden sonra ise hastalık prognozunu değerlendiren sistematik bir araştırma bulunmamaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel düzende yapılan bu çalışma için öncelikle 17 Şubat 2009 tarih ve B.30.2.DEU.0.01.00.00/3223 sayı ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır.

3.1. Hastalar

Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji ve Nefroloji Bilim Dalları'nda, Livneh ve arkadaşlarınca ileri sürülen kriterlere [84] göre FMF tanısı ile izlenen tüm hastaların dahil edilmesi planlandı. Birimimizde 01.07.1992 tarihinden itibaren FMF tanısı ile 650 hastanın kayıt edildiği görüldü ve söz konusu hastalar Şubat 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında çalışmaya alındı.

İlk basamakta tüm hastalara telefon ile ulaşılarak hastaneye gelmeleri istendi. Hastaneye gelemeyen hastalar ile telefon görüşmesi yapıldı. Hastaneye başvuran hastalar; bilgilendirilmiş onam alınmasını takiben yapılandırılmış, standart bir form kullanılarak değerlendirildi. Bu formda FMF ile ilgili klinik veriler ve takip bilgileri ile olası ko-morbiditeler ve operasyonlara ilişkin veriler yer almaktaydı. Dahil edilen değişkenler arasında sosyoekonomik-demografik veriler (yaş, cinsiyet, etnik köken, medeni hal, sosyal güvence, meslek ve çalışma durumu), sağlık ile ilgili davranışlar (sigara, alkol kullanımı), FMF klinik manifestasyonları (kümülatif hastalık bulguları, kolşisin kullanımı, yanıtı, hastalık şiddeti, organ-sistem etkilenmeleri) bulunmaktaydı.

Telefon görüşmesi sırasında da aynı form kullanıldı. Adres, telefon bilgilerinden ulaşılamayan veya çalışmaya katılmayı reddeden hastaların demografik özellikleri, başvuru ve klinik takip sırasında gözlenen klinik bulguları, hastalık şiddeti ve tedavileri hakkında bilgiler dosyalarından elde edildi. Kaybedilen hastaların verileri, ölüm zamanları ve nedenleri; hastane kayıtları yanı sıra ulaşılabilen en yakın aile bireyi ile görüşülerek güncellendi. Hastaların mevcut ise *MEFV* gen mutasyonları kaydedildi.

Hastalar için takip süresi ilk başvuru tarihi ile (a) hastanede yüz yüze veya telefon ile yapılan görüşme, (b) ölüm, (c) veya çalışmaya katılmayı reddeden hastalar için son takip zamanı arasındaki fark olarak kaydedildi.

3.2.Tanımlamalar

3.2.1.Hastalık Tanısı: FMF tanısı Livneh ve arkadaşlarınca ileri sürülen kriterlerine (Tablo 2) uygun olarak konuldu [84]. Bu kriterlerin >%95 duyarlılık ve >%97 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Aşağıda tanımlanan basitleştirilmiş kriter setinde FMF tanısı için bir major veya iki minör kriterin varlığı yeterlidir.

Tablo 2: FMF tanısı için Livneh ve arkadaşlarınca ileri sürülen kriterler.

Major kriterler:

1-4.Tipik atak*

1. Generalize peritonit
2. Unilateral plevrit veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği, omuz)
4. Yalnızca ateş
5. İnkomplet** karın ağrısı atağı

Minör kriterler:

1-2. İnkomplet karın ağrısı atağına aşağıdakilerden 1 yada 2 bölgenin eşlik etmesi:

1. Göğüs
2. Eklem
3. Egzersizle bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi yanıt

Tanı için: ≥ 1 majör kriter veya ≥ 2 minör kriter yeterlidir.

*Tipik atak: Tekrarlayan (≥ 3 aynı karakterde), ateşli (rektal ısının $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ve kısa süreli (12-72 saat içinde sonlanan) ataklar

**İnkomplet atak: Tekrarlayan ağrılı ataklar olup aşağıdakilerden 1-2 bulgu ile tipik ataktan ayrılır: (1) Ateşin normal ya da $< 38^{\circ}\text{C}$ olması, (2) Atakların tipik ataklara göre daha kısa ya da uzun olması (6 saatten kısa ya da 1 haftadan uzun olması), (3) abdominal atak sırasında peritonit bulguları olmaması, (4) Abdominal atağın lokalize olması, (5) Spesifik eklemlerden başka eklemlerde artrit olması (Ataklar tipik yada inkomplet atak değilse sayılmamalı).

3.2.2.Hastalık Şiddeti: Hastalık şiddeti; Mor A. ve arkadaşlarınca tanımlanan kriterler (Tablo 3) kullanılarak değerlendirildi [85]. Tümüyle hastalığın klinik özelliklerine dayalı olan FMF-Şiddet skorunun (*FMF- Severity Score; F-SS*), tanımlayan yazarlarca hastaların tıbbi tedavilerinin kararlaştırılması ve prognozlarının tayininde kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

Tablo 3: Hastalık şiddetinin saptanmasında Mor A. ve arkadaşları tarafından belirlenen kriterler [85].

Kriterler
1.Tek atakta >1 bölgenin tutulması**
2. Hastalık seyrinde >2 bölgenin tutulması
3. Remisyon eldesi için ≥ 2 mg/gün kolşisin kullanımı
4. Hastalık seyrinde ≥ 2 plöretik atak geçirmek
5. Hastalık seyrinde ≥ 2 erizipel benzeri eritem geçirmek
6. Başlangıç yaşının ≤ 10 yaş olması

≥ 3 kriter varlığı şiddetli hastalık; 2 kriter varlığı orta şiddetli hastalık; ≤ 1 kriter hafif hastalık

**Atakların en az %25'inde olmalıdır.

3.2.3.Sigara Kullanımı: Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre düzenli olarak günde bir adet sigara içimi olarak tanımlandı ve içilen paket-yılı hesaplandı.

3.2.4.Uzamış Artrit: Başka bir neden olmaksızın FMF'li hastalarda görülen bir aydan uzun süren genellikle diz ve kalçada görülebilen, nadiren ayak bileği ve temporamandibuler eklemi tutan artrit.

3.2.5.Uzamış Febril Myalji: Ateşle beraber genellikle alt ekstremitelerde ve bilateral, altı haftaya kadar sürebilen, kıvrandırıcı ağrı varlığı [86].

3.2.6.Hipertansiyon, Koroner Arter Hastalığı ve Diyabetes Mellitus:

Hipertansiyon (HT) (Tablo 4), koroner arter hastalığı (KAH) (Tablo 5) ve diyabetes mellitus (DM) (Tablo 6) sınıflamasında Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri kullanıldı.

Tablo 4: Hipertansiyon tanımı ve sınıflandırması [87]

	Sistolik(mmHg)	Diyastolik(mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<85
Yüksek-normal	130-139	85-89
1.derece HT(hafif)	140-159	90-99
alt grup:sınırdaki HT	140-149	90-94
2.derece HT(orta)	160-179	100-109
3.derece HT(ağır)	≥180	≥110
İzole sistolik HT	>140	<90
Alt grup:sınırdaki sistolik HT	140-149	<90

Tablo 5: Koroner arter hastalığı için kullanılan sınıflandırma [89]

1. Sessiz iskemi
2. Kararlı angina pektoris
3. Kararsız angina pektoris
4. Akut miyokard enfarktüsü
5. Ani kardiyak ölüm

Tablo 6: Diyabetes Mellitus tanımı [88]

1. Poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi diyabetojenik semptomlara ek olarak, herhangi bir zamanda plazma glikozunun 200 mg/dl veya üstü veya,
2. Açlık kan şekeri(AKŞ): 126 mg/dl ve üstü ise (en az 8 saatlik açlık) veya,
3. 75 gram(gr)'la oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2.saat plazma glikozunun 200 mg/dl veya üstü ,

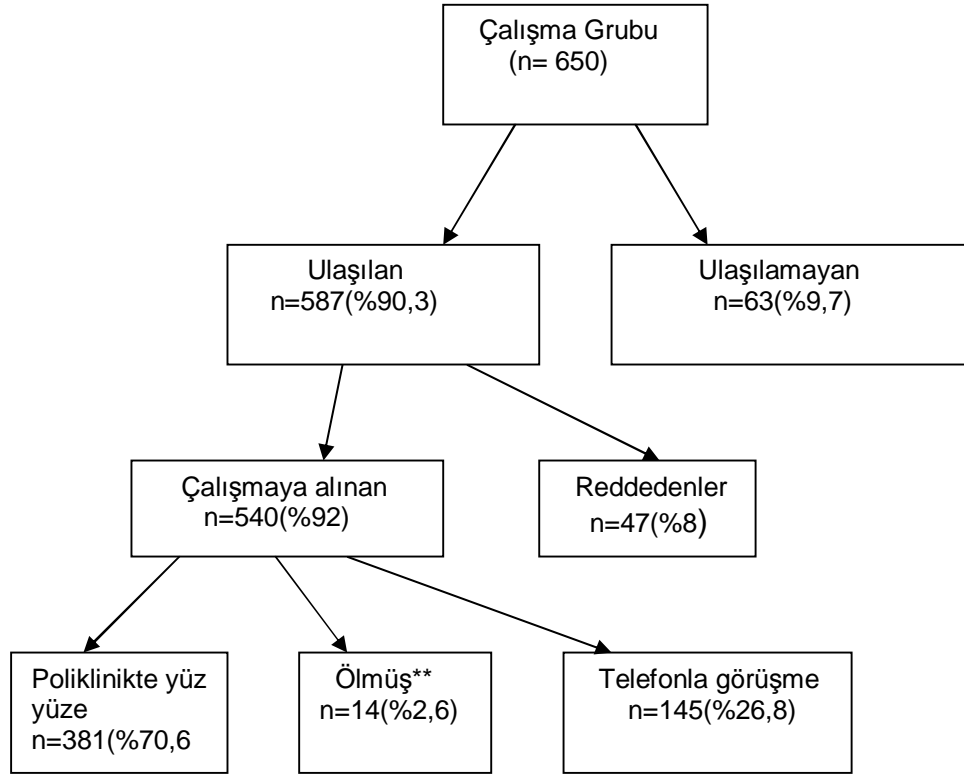
3.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama ve standard sapma olarak, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Standardize Mortalite Oranı (*Standardized mortality ratio; SMR*), çalışma popülasyonunda gözlenen ölümler ile Türk toplumu 2007 yılı nüfus kayıtlarından (Türkiye İstatistik Kurumu-TÜİK Nüfus Kayıt Sistemi verileri) elde edilen yaş ve cinsiyete göre beklenen ölüm verileri kullanılarak, hesaplandı. SMR için takip süresinin hesaplanmasında hastanın ilk olarak görüldüğü tarih ile formun doldurulduğu veya ölüm tarihi ya da ulaşılamayan, çalışmaya katılmayı reddeden hastalar için son takip tarihi arasındaki fark kullanıldı. Sağ kalım için tek değişkenli (*univariate*) analizler Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak yapıldı. Kaplan Meier yönteminde ölüm için bağımsız belirleyiciler olduğu ortaya konulan değişkenlerin test edilmesinde çok değişkenli sağ kalım analizi (Cox proportional hazard method) kullanıldı. Tüm istatistiki analizler SPSS V.11.0 (SPSS Chicago, İllinois, USA) veritabanı kullanılarak yapıldı. İstatistiki anlamlılık p değerinin <0.05 olması olarak tanımlandı.

4.SONUÇLAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışma süresince 587 hasta ile görüşüldü, geri kalan 63 hastaya (31 [%49,2] kadın; ortalama yaş $40,2 \pm 10,7$) kayıtlı adres ve telefon bilgilerinden ulaşılamadı. Kırk yedi hasta (17 [%36,1] kadın; ortalama yaş $38,1 \pm 10,7$) çalışmaya katılmayı reddetti. Bu şekilde 470 farklı aileden toplamda 540 (285 [%52,7] kadın; ortalama yaş $38,4 \pm 12,9$) hasta, çalışmaya alındı. Hayatta oldukları öğrenilen hastalardan 381'i ile poliklinikte yüz yüze, 145'i ile telefonla görüşüldü (Şekil 2).



Şekil 2: Hastaların dağılımı ve görüşme şekli

**Ölen yedi hastanın yakınıyla, geri kalan hastaların dosya kayıtları incelendi.

Çalışmaya alınan, katılmayı reddeden ve ulaşılamayan hastaların yaş, cinsiyet dağılımı yanında hastalığın başlıca bulguları açısından birbirlerinden farklı olmadıkları görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların demografik ve kümülatif klinik özellikleri

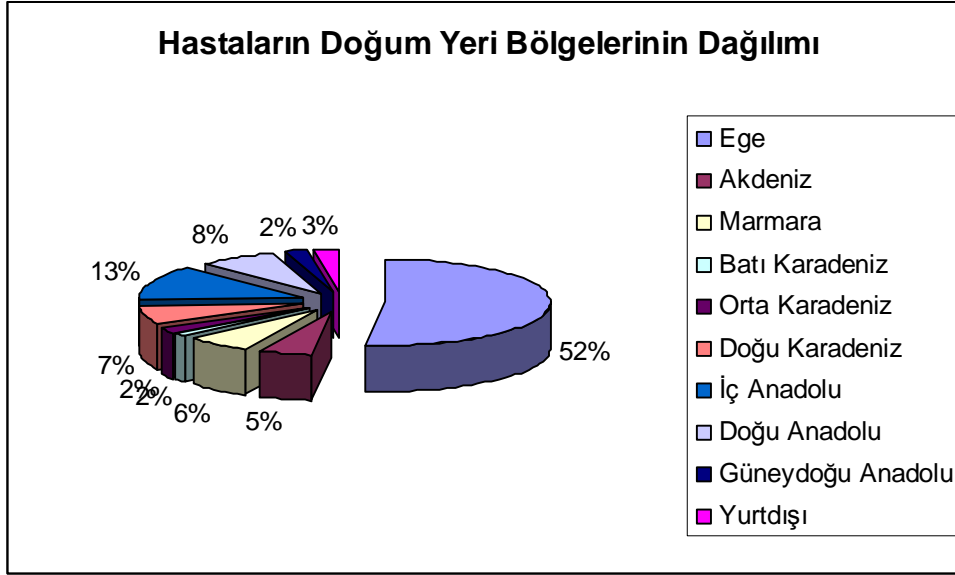
	Katılan (n=540)	Ulaşılamayan (n=63)	Kabul etmeyen (n=47)	p değeri
Cinsiyet (K/E)	285/255	31/32	17/30	0,87
Son takipteki yaşı (ortalama ± SD)	38,4±12,9	40,2±10,7	38,1±10,7	0,91
Semptom başlangıç yaşı (ortalama ± SD)	14,0±9,1	13,2±8,4	15,1±8,3	0,83
Ateş (%)	91,4	88,9	93,3	0,70
Peritonit (%)	97,3	96,8	97,8	0,96
Plörit / Perikardit (%)	68,5	69,8	64,4	0,82
Artrit (%)	48,5	41,3	40	0,34

Hastaların; hastaneye gelme ya da telefon ile görüşme yapma tercihlerinin veri toplanması üzerinde etkili olup olmadığının ortaya konması için iki grubun demografik verileri yanında hastalığın başlıca bulgularının sıklıkları karşılaştırıldı (Tablo 8). Yüz yüze görüşülen ve telefonla görüşülen hastaların yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı gibi demografik verilerinin yanında, hastalığın klinik bulgularının görülme sıklıkları birbirine benzerdi.

Tablo 8: Hastaların görüşme şekillerine göre demografik ve kümülatif klinik özellikleri

	Yüz yüze görüşme (n= 381)	Telefon ile görüşme (n=145)	p değeri
Cinsiyet (K/E)	195/186	80/65	0,40
Son takipteki yaşı (ortalama ± SD)	37,7 ± 12,2	39,1 ± 13,3	0,76
Semptom başlangıç yaşı (ortalama ± SD)	13,8± 8,6	14,7 ± 10,5	0,10
Ateş(%)	90,2	95,8	0,59
Peritonit (%)	97,4	97,1	0,95
Plörit / Perikardit(%)	68,5	68,6	0,98
Artrit(%)	50	42,4	0,14

Beklenildiği gibi, çalışma grubumuzdaki hastaların büyük bölümünün (337 [%52] hasta) doğum yeri Ege bölgesi idi (Şekil 3). Hastalarımızın halen yaşadıkları bölgelere baktığımızda; yine en sıklıkla (539 [%83,1] hasta) Ege bölgesinden hasta izlediğimiz görüldü. Geri kalan 55 (%8,5) hasta Marmara bölgesinde, 14 (%2,2) Akdeniz bölgesinde yaşamaktaydı. Diğer bölgelerde ve yurt dışında yaşayan hastalarımız da vardı.



Şekil 3: Hastaların doğum yeri bölgelerinin % dağılımı

**Yurt dışı: Yunanistan, Bulgaristan, Almanya, Rodos adası, Suriye, Kıbrıs, Danimarka, İran ve İsviçre

Altı yüz altı (%97,7) hastanın etnik kökeni Türk, 10 (%1,6) Arap, üç Kürt ve bir hastanın Slav idi. 109 (%17,6) hastanın anne ve babası arasında akrabalık vardı. 309 (%60,2) hastanın ailesinde en az bir kişide FMF öyküsü vardı. 140 (%45,2) hasta bir, 100 (%32,3) hasta iki, 47 (%15,2) hasta ise üç aile bireyinde FMF olduğunu bildirdiler. En sık etkilenen aile bireyi otozomal resesif kalıtıma uygun şekilde kardeş idi (165 [%53,2] hastada).

Hastaların 385'i (%69,6) evli, 136'sı (%24,6) bekar, 22'si (%4) eşinden ayrılmış ve 10'unun (%1,8) eşi ölmüştü. 326 kişinin en az bir çocuğu vardı. Elli kadın (%19) hastada düşük, 18'inde (%6,1) infertilite öyküsü vardı. Erkekler arasında 12 (%4,2) kişide infertilite veya azospermi öyküsü vardı.

Hastaların eğitim düzeyi ortalama olarak $11,25 \pm 3,7$ yıldır. Hastaların 573'ünün (%96) sosyal güvencesi vardı ve çoğunluğu (%48,2) Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK) idi. Hastalık başlangıcında yalnızca 78 (%14,5) kişi çalıştıklarını bildirmiş olmasına

rağmen; 324 (%50,7) hasta halen çalışıyordu. Ayrıca 56 (%8,8) emekli, 57 (%8,9) öğrenci ve 132 (%26,6) ev hanımı hastamız vardı.

Çalışma sırasında yalnızca 12 hasta “hastalık izni” kullanmaktaydı, 22 (%4,4) hasta FMF nedeniyle iş değiştirdiğini ve 30 (%4,6) kişi ise işsiz kaldığını belirttiler. Halen çalışmakta olan hastalardan 209’u ortalama $5,5 \pm 12,2$ gün/yıl işe gidemediklerini belirttiler.

Çalışma sırasında 208 (%41,1) kişi sigara içmekte (ortalama olarak $13,6 \pm 13,3$ paket/yılı) idi, 78’i (%15,4) içip bırakmış ve 220’si (%43,7) hiç içmemişti.

Çalışmaya alınan hastaların başlangıçta ve kümülatif olarak hastalık seyrinde gelişen klinik bulguları Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9: Hastalık başlangıcında ve seyrinde ortaya çıkan klinik bulgular

	Başlangıçta(%)	Klinik Seyirde(%)	Kümülatif(%)
Ateş	85,0	6,4	91,4
Peritonit	81,8	15,5	97,3
Plörit / Perikardit	47,4	21,1	68,5
Artrit	32,1	16,4	48,5
Uzamış artrit	2,2	3,3	5,5
Uzamış febril myalji	0,2	1,4	1,6

Toplamda 510 hastada Mor ve arkadaşlarının ileri sürülen kriterlere göre FMF-Şiddet skoru tayin edilebildi (Tablo 10). Hastaların 235 (%46,1)’i şiddetli hastalığa sahipti. 197 (%38,3) hasta, en sık apendektomi (152 hasta) olmak üzere akut atakta en az bir kez operasyon geçirmişti.

Tablo 10: Hastaların FMF-Şiddet skoru dağılımları [85]

	(%)
Hafif hastalık	36,1
Orta şiddetli hastalık	17,8
Şiddetli hastalık	46,1

Toplam 385 hastanın (%74,6) *MEFV* mutasyon analizi vardı. Analiz edilmiş olan 770 allelden 118'inde mutasyon tespit edilememiştir. Üç hastada kompleks heterozigotluk saptandı. En sık saptanan mutasyon M694V (338 allel) iken, ikinci sık M680I (127 allel) idi. 258 (%67) hasta en az bir allelinde M694V taşıyordu ve bunlardan 80'i (%31) homozigot idi.

Çalışma sırasında 508 (%94,4) hasta kolşisin kullandıklarını belirttiler. 311 (%61,6) hasta düzenli kolşisin kullanmakta idi. Kullanılan kolşisin dozu, en sıklıkla (240 [%47] hasta) 1,5 mg/gün olmakla beraber 0,5-3 mg/gün arasındaki dozlarda kullanıldığı görüldü. 137 (%28,5) hasta kolşisin kullanımına rağmen atak geçirdiklerini bildirdiler.

Yüz yirmi bir (%24,1) hastanın ailesinde böbrek yetmezliği olduğu saptandı, 46 (%10,5) hasta da ailesinde amiloidoz olduğunu belirtti.

4.2.Hastalık Komplikasyonları

Çalışma grubumuzda 37 (%6,9) hastada biyopsi ile gösterilmiş amiloidoz vardı. Bunlardan üç hastada asemptomatik proteinüri, 12 nefrotik sendrom, beş diyaliz gerektirmeyen, 17 diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği vardı. Ayrıca iki hastada asemptomatik proteinüri ve bir hastada kronik böbrek yetmezliği saptanmıştı, ancak bu hastalar biyopsiyi kabul etmediler. Bunların dışında diyaliz gerektiren ve gerektirmeyen böbrek yetmezliği olan birer hastada böbrek biyopsisinde amiloidoz yoktu. Yine çalışma hastalarından birinde hipertansiyon ve diyabete (diyaliz gerektirmeyen), diğerinde hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğine (KKY) sekonder (diyaliz gerektiren) böbrek yetmezliği saptandığından toplam 44 hastada (%8,1) böbrek hastalığı vardı. Diyaliz tedavisi gören 19 hastadan 16 (%84,2)'sına hemodiyaliz uygulanmıştı. Amiloidoz veya böbrek hastalığı semptom başlangıç yaşı, atak tipi, hastalık şiddet skoru, M694V mutasyonu, kolşisin kullanımı ve kolşisin dozu ile ilişkili bulunmadı. Yalnızca artrit varlığı ile çok zayıf bir korelasyon tespit edildi (amiloidoz için $r=0.108$ ve $p=0.013$; böbrek hastalığı için $r=0.127$ ve $p=0.003$). Ayrıca ailede amiloidoz varlığı hem amiloid gelişimi ile ($r=0.192$ ve $p<0.0001$) hem de böbrek hastalığı ($r=0.194$ ve $p<0.0001$) ile zayıf ilişki göstermekte idi.

Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olan 12 (%2,3) hastaya böbrek nakli yapılmıştı; bunların dokuzu canlı vericiden, üçü kadavradan nakil yapılmıştı. Transplantasyon yapılan hastaların sekizinde nakil sonrasında rejeksiyon geliştiği ve

beş (%41,7) hastada nakil sonrasında amiloidozun tekrarladığını belirlendi. Böbrek nakli olan tüm hastalar, nakil sonrasında kolşisin kullanmışlardı.

Amiloidozu olan üç hastada intestinal malabsorbsiyon, bunlardan birinde aynı zamanda adrenal yetmezlik öyküsü varlığı saptandı.

4.3. Eşlik Eden Hastalıklar

Hastalarımızda FMF'e eşlik eden en sık inflamatuvar hastalık 40 (%7,8) hastada spondilartritti. Bunlardan 18 (%3,5) hasta Ankilozan Spondilit, diğerleri undiferansiye spondilartrit tanısı aldıklarını bildirdiler. Altı hastada HSP, altı hastada eritema nodosum benzeri lezyon (ENBL), dört hastada olası Behçet ve spondilartrit birlikteliği, üç hastada üveit ve bir hastada PAN varlığı saptandı. Dokuz hastanın eşlik eden malignitesi vardı. Bunlar; iki meme, bir prostat, bir kolon, bir testis embriyoner hücreli tümörü ve Hodgkin dışı lenfoma (NHL) birlikteliği, bir testis mixt germ hücreli tümörü, bir mide kanseri yaygın metastaz, bir primeri belli olmayan yaygın metastatik hastalık ve bir multiple myeloma şeklindeydi.

Çalışma grubumuzda 82 hastada (%16,2) hipertansiyon, 26 (%5,1) hastada DM öyküsü vardı. 14 (%2,8) hastada koroner arter hastalığı (11 akut myokard enfaktüsü olmak üzere), dokuz (%1,7) serebrovaskuler olay (SVO), iki hastada periferik damar hastalığı öyküsü vardı.

Kırk yedi (%9,4) hastada endoskopik veya kontrastlı grafilerle peptik ülser olduğu saptanmıştı ve 38 (%7,5) hastada ise gastro intestinal sistem kanama öyküsü vardı. Yalnızca bir hastada Alzheimer tanısı konmuştu.

4.4. Hastaların Ölüm Nedenleri ve Etkili Faktörler

Ortalama $6.48 \pm 4,3$ yıllık takip süresince birimizde kaydı olan ve ulaşılabilen hastalar içinde 14'ünün ölmüş olduğu görüldü. Kayıtlı adres ve telefon verilerinden kendilerine ulaşamadığımız 67 hastanın "İzmir İli Balçova Nüfus Müdürlüğü"nden ölüm bildirimleri arasında yer alıp almadıkları araştırıldı ve hiçbirinin "ölü" olarak sisteme girilmediği görüldü. Kaybedilen ve halen hayatta olan hastaların takip başlangıçtaki demografik ve başlıca klinik özellikleri Tablo 11' de özetlenmiştir. Ölen hastalarımızda, amiloidoz ve böbrek hastalığı yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sıkı ($p<0,001$).

Tablo 11: Ölen ve sağ kalan hastaların takip başlangıcındaki demografik ve klinik özellikleri

	Ölen hastalar n=14	Sağ kalanlar n=526	P değeri
Cinsiyet (K/E)	9/5	276/250	0,42
Semptom başlangıç yaşı (ortalama \pm SD)	14,67 \pm 9,24	14,05 \pm 9,13	0,82
Ateş (%)	84,6	91,6	0,30
Peritonit (%)	92,3	97,4	0,30
Plevrit /Perikardit (%)	46,2	68,9	0,12
Artrit(%)	53,8	48,3	0,78
Amiloidoz varlığı (%)	58,3	6,2	<0,001
Böbrek hastalığı varlığı (%)	69,2	7,2	<0,00

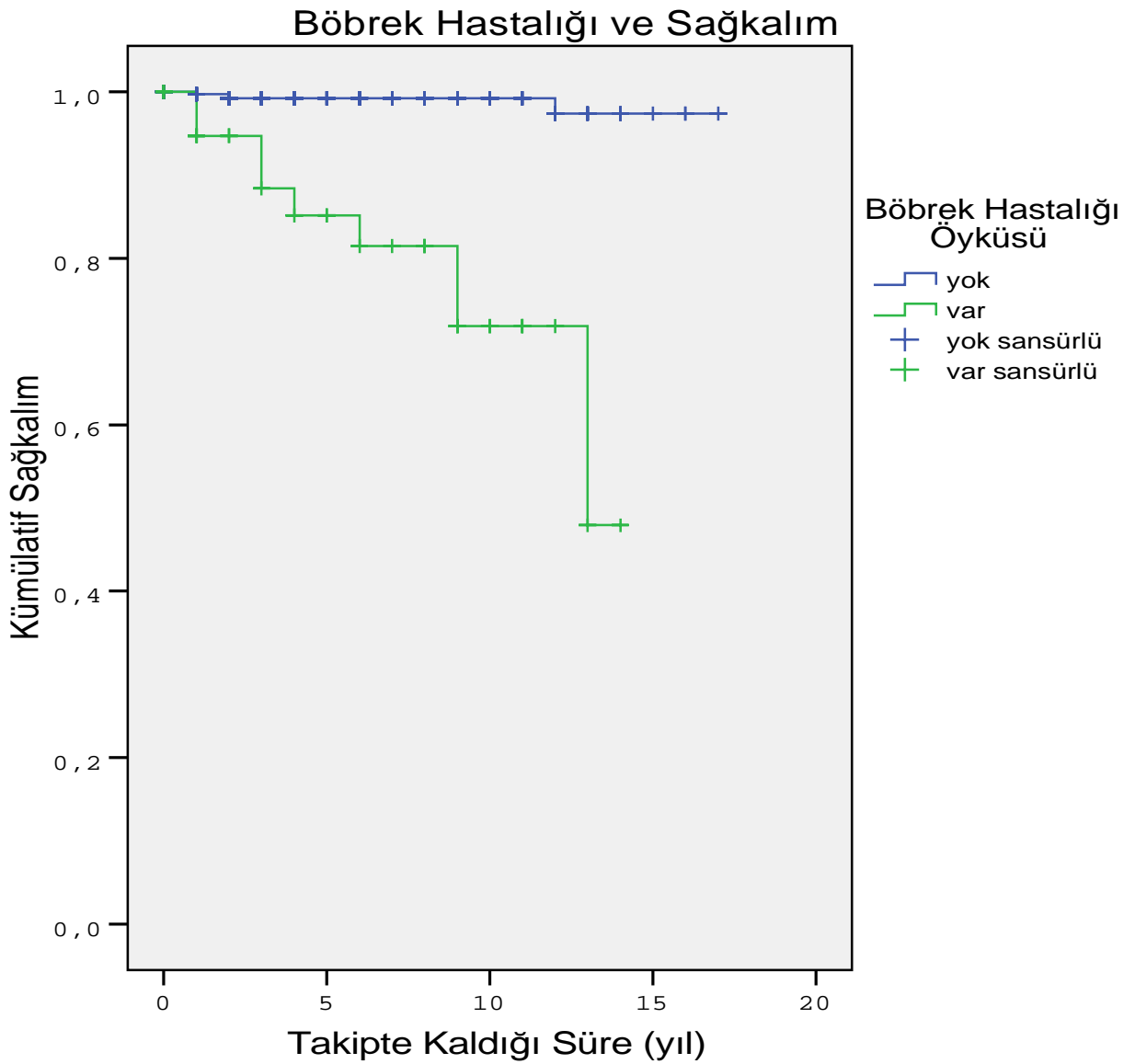
Hastane kayıtları (yedi hasta) veya hasta yakınlarından (yedi hasta) öğrenilen ölüm nedenlerine bakıldığında; hala hastaların önemli kesiminin amiloidoz ve komplikasyonları nedeniyle kaybedildiği görüldü. Nitekim beş hasta (%35,7) amiloid nefropati ve iki hasta nefropati yanında amiloidoza bağlı diğer komplikasyonlar (bir hasta intestinal amiloidoza bağlı malabsorpsiyon ve malnutrisyon, bir hastada pulmoner amiloidoza bağlı hemoraji) nedeniyle ölmüşlerdi. Bir hasta primeri bilinmeyen diğerinde ise mide kanserinin yaygın metastazı nedeniyle kaybedilmişti. Diğer beş hastanın ölüm nedenleri sırasıyla; enfeksiyon (sepsis), hemorajik serebrovasküler olay, klasik poliarteritis nodoza, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğine (KKY) bağlı böbrek yetmezliği ve akut myokard enfaktüsü idi (Tablo 12).

Türkiye İstatistik Kurumu-Nüfus Kayıt Sistemi verileri ile karşılaştırdığımızda takip süresi içerisinde FMF hastalarımızda mortalite hızında artış saptanmadı (SMR 1.48 [%95 Güven Aralığı; C/ 0.81-2.49]).

Tablo 12: Ölen hastaların demografik verileri, semptom ve takip süresi, böbrek hastalığı varlığı ve ölüm nedenleri

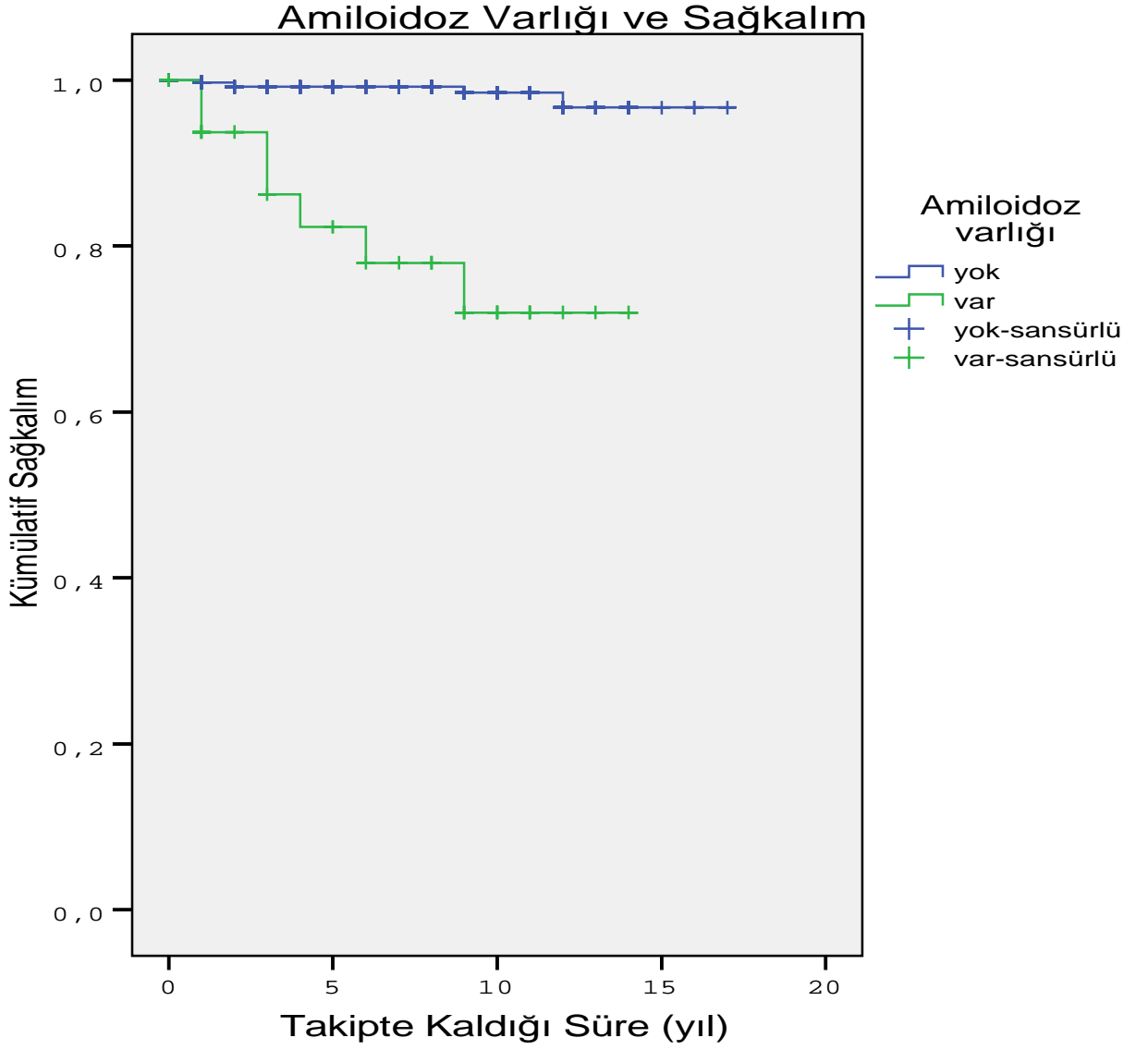
HastaNo	Cinsiyet	Ölüm yaşı	Semptom Süresi(yıl)	Takip Süresi(yıl)	Böbrek hastalığı	Ölüm Nedeni
1	K	49	31	1	var	Amiloid nefropati
2	K	79	62	13	var	Pnomoni-sepsis
3	K	44	17	2	yok	Metastatik mide ca
4	E	84	49	2	yok	Hemorajik SVO
5	K	47	4	4	var	Amiloid nefropati
6	K	28	19	2	var	Amiloid nefropati
7	K	70	65	12	yok	Primeri bilinmeyen metastatik hastalık
8	E	40	23	1	yok	PAN
9	K	78	68	9	var	HT, KKY'e bağlı böbrek yetmezliği
10	E	55	38	10	yok	Myokard enfaktüsü
11	K	60	49	3	var	Amiloid nefropati
12	E	27	22	8	var	Amiloid nefropati
13	E	48	43	5	var	Amiloidoz komplikasyonu
14	K	45	36	1	var	Amiloidoz komplikasyonu

Tek değişkenli analizlerde sağ kalım üzerinde log-rank testi ile amiloidoz ($p<0,0001$), böbrek hastalığı ($p<0,0001$), ücretli çalışma ($p=0,035$), yaş ($p<0,0001$), böbrek nakli öyküsü ($p<0,0001$), koroner arter hastalığı ($p=0,01$), hipertansiyon ($p<0,0001$) ve medeni halin ($p=0,007$) etkili olabileceği görüldü (Şekil 4 ve 5). Ancak Cox proportional hazard yöntemi kullanılarak yapılan çok değişkenli analizde, yalnızca böbrek hastalığının sağ kalım için bağımsız bir değişken olduğu görüldü (böbrek hastalığı yokluğu için zarar hızı [*hazard ratio*] 0.12 ve %95 CI 0.021-0.698; $p=0.018$).



Şekil 4: Böbrek hastalığının sağkalım üzerine etkisi

Bu analizde, beklenildiği gibi, amiloidoz ile böbrek hastalığı varlığı birbirlerine bağımlı görüldüğünden ve böbrek hastalığının daha güçlü bir bağımsız belirleyici olduğu saptandığından modele yalnızca böbrek hastalığı varlığı alınmıştır.



Şekil 5: Amiloidoz ile sağkalım arasındaki ilişki

5.TARTIŞMA

Bu alışma ile ilk kez FMF'li hastalarda, kolşisinin standard olarak tüm hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmasından sonra, yaşam beklentisi araştırılmış ve yaklaşık 6.5 yıllık takip süresinde genel Türk toplumu ile kıyaslanabilir bulunmuştur. Birimimizde kayıtlı bulunan hastaların %90.3'üne ulaşılan ve temasa geçtiğimiz bireylerin %92'sinin katılmayı kabul ettiği bu çalışmanın sonuçları henüz dikkatle ele alınmalıdır. Nitekim elde edilen SMR, beklenilenin altında kalmış olabilir. Fakat öldüğünü tespit ettiğimiz tüm hastaların yer aldığı veritabanında, ulaşamadığımız 63 hastadan hiçbirisinin kayıtlı olmadığı görüldüğünden bu sonucun gerçeğe yakın olduğunu düşünmekteyiz. Daha ilginç olarak eğer hastalık süresi temel alınarak SMR hesaplanacak olursa FMF'li hastaların yaşam beklentisinin genel toplumdaki oldukça iyi olduğu görülmüştür (hastalık süresi ile SMR=0.28 [%95 CI 0.15-0,46] ve p<0.0001).

Hastaların takip süresi içerisinde, Türkiye istatistiklerine göre mortalite hızında artış saptanmamış olması; kolşisinden sonraki dönemde, FMF'in eskiden sanıldığı gibi ölümcül bir hastalık olmaktan çıktığını ve ayrıca - erken tanınıp, etkili dozlarda - kolşisinle tedavi edildiğinde hastalık prognozunu belirleyen amiloidoz gelişiminin önlenebilir, sağaltılabilir bir durum olduğunu düşündürmektedir. Nitekim hastalığın kaderini belirleyen amiloidoz gelişimi zaman içerisinde azalıyor gibi görülmektedir. 1967 yılında %90'ı 40 yaş altında olan ve yaklaşık ¼'ünün son beş yılda idrar analizi veya rektal biyopsilerinin olmadığı bir seride amiloidoz sıklığı %26.5 olarak bildirilmiştir [15]. Aynı seride hemen ardından amiloidoz varlığının 43 yaş üzerinde %75 olduğu raporlanmıştır [16]. Oysa yakın dönemde, hala en geniş vaka serisi olma özelliğini koruyan, Türkiye'den bildirdiğimiz çok merkezli çalışmada amiloidoz prevalansı %12.9 [8] bulunmuştu. Kendi olgularımızda biyopsi ile doğrulanmış amiloidoz %6.9 ve böbrek hastalığı %8.1 idi. Bu farkın çok büyük ölçüde kolşisin kullanımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü, bizim olgularımızda olduğu gibi, kolşisin kullanımı ile amiloidoz gelişiminin, progresyonunun engellendiği ve hatta geri döndürüldüğü gösterilmiştir [17,41,75,90-92]. Ancak sonuçlarımız amiloidoz gelişiminde tedavi etkisi ile zaman içindeki azalma yanında diğer faktörlerin de sonucu olabilir. Olgularımızın tamamının erişkin olduğu hatırlanmalıdır. Çocuklarda amiloid görülme sıklığı daha fazla olabilir; örneğin daha önce Türkiye'den bildirilen 605 hastalık çocuk serisinde amiloid sıklığı yaklaşık %30 idi [90]. Amiloidozun bizim hastalarımızda daha az oranda bulunmasında ayrıca; ulaşılamayan ve çalışmaya

katılmayı reddeden hastaların son durumlarının, amiloidoz varlığının bilinmiyor olmasının da etkisi olabilir. Etnik köken de bildirilen amiloidoz sıklıkları arasındaki farklılıkları açıklamada yardımcı olabilir. Nitekim daha önceleri Kuzey Afrikalı Yahudiler, Türkler ve Ermeniler'de amiloidozun Irak Yahudileri, Amerika'da yaşayan Ermeniler ve Araplardan daha fazla olduğu bildirilmiştir [17].

Çalışmamızın en dikkat çekici sonuçlarından birisi de kolşisinin 40 yıla yakın süredir kullanılıyor ve yaygın olarak bulunuyor olmasına rağmen halen erişkin Türk FMF hastalarında mortalitenin en önemli belirleyicisinin amiloidoz gelişimi ve böbrek hastalığı varlığı olmasıdır. Bu nedenle hastalarımızda daha erken tanınması ve kolşisinin düzenli kullanımının sağlanması yanında amiloid gelişiminde rolü olabilecek diğer faktörlerin belirlenerek gerekli tedbirlerin alınmasının önemi bir kez daha vurgulanmalıdır.

Bu çalışmaya pediyatrik olgular dışında Dokuz Eylül Üniversitesi'nde izlenen tüm erişkin hastaların dahil edilmesi için çaba sarfedilmiştir. Hastalarımızın amiloidoz dışında diğer FMF ilişkili major klinik özelliklerin Türkiye verisi [8] ile benzer olması nedeniyle sonuçlarımızın erişkin Türk FMF popülasyona genellenebileceğini düşünmekteyiz.

Hasta grubumuzda amiloid veya böbrek hastalığı gelişimi ile ataklar veya hastalık şiddet skoru arasında ilişki saptanamamıştır. Nitekim atakların başlangıç yaşı, tipi, sayısı ve şiddetinin amiloid gelişimi ile ilişkili olmadığı diğer serilerde de gösterilmiştir [15,93]. Dahası fenotip 2 olarak adlandırılan küçük bir grup hastada amiloidoz hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir [15]. Ayrıca çalışmamızda hastaların prognozlarının saptanmasında bir araç olabileceği ileri sürülmüş olan F-SS'unun [85] ne amiloid veya böbrek hastalığı gelişimi ile ne de survival ile ilişkisi bulunamamıştır.

Bu seride Türkiye'den daha önce bildirilen sonuçlara benzer şekilde en sık M694V, ardından M680I mutasyonu saptanmıştır [8]. Ailevi Akdeniz ateşi ile ilgili ilk genotip-fenotip çalışmalarında; M694V homozigot taşımanın, şiddetli hastalık, erken başlangıç yaşı, sık atak geçirme ve eklem tutulumu, atak kontrolü için yüksek doz kolşisine ihtiyaç duyma ve yetersiz tedavi edilen hastalarda yüksek oranda amiloidoz geliştirme ile ilişkili olduğu gösterilmişti [94]. Bizim çalışmamız gibi Türkiye'deki ulusal FMF çalışması bunu doğrulamamıştı [8], yine ülkemizde son dönem raporlanan bazı çalışmalarda ve uluslararası bir çalışmanın Türkiye bölümünde de benzer sonuçlara ulaşılmıştır [37,95-97].

Kolşisinin, amiloid gelişimini engellemekteki bildirilmiş başarısına karşın, çalışmadaki yaklaşık %30 hasta tedaviye rağmen atak yaşadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın amacı kolşisinin atakları önlemedeki başarısını ölçmek olmadığı için remisyona, kısmi remisyona giren ya da dirençli hastalar tespit edilmemiştir. Ancak daha önce de tedaviye uyumlu hastalarda %30 kadar hastanın atak sıklığı ve şiddetinin azaldığı ve %5 hastanın tedaviye rağmen atak sıklığı ve şiddetinin değişmediği bilinmektedir [98,99].

Hastalarımızda, yaşam beklentisi üzerinde etkili olabileceğinden, çalışma kapsamında çeşitli morbiditelerin varlığı da araştırılmıştır. Çalışma grubumuzda 82 hastada (%16,2) hipertansiyon, 26 (%5,1) hastada Diyabetes Mellitus ve 14 (%2,8) hastada koroner arter hastalığı tespit edilmiştir. Bu hastalıkların sıklıkları grubumuzda, genel toplumdan daha sık değildir. Nitekim katılımcıların 33 yaş üzerinde olduğu Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) kohortunda hipertansiyon kadınlarda %46, erkeklerde ise %38, DM %11,3 ve koroner arter hastalığı %8,1 olarak bildirilmiştir [100-102].

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Ailevi Akdeniz ateşinin tedavisinde kolşisinin kullanılmaya başlanılmasından sonra sağ kalım veya prognozu araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat elde edilen veriler ışığında kolşisinin amiloidoz gelişimini engellediği veya geriletmediği bilindiğinden yaşam beklentisinin iyileşmesi beklenebilir. Bu çalışmada en azından erişkin hastalarda günümüzde yaşam beklentisinin genel toplumdan daha kötü olmadığı ortaya konulmuştur. Sonuçların dikkatle yorumlanması gerekmektedir birlikte en dikkat çekici bulgulardan birisi hastaların halen amiloidoz ve komplikasyonlarından kaybedildiğidir. Bu durum kolşisinin bu amaçla başarısı göz önünde bulundurulduğunda hastaların tanı veya tedavisinde gecikmeye veya tedaviye uyumun kötü olmasına işaret ediyor olabilir. Ayrıca amiloidoz gelişiminde etkili olabilecek diğer faktörlerin (SAA polimorfizmleri gibi diğer genetik veya bazı çevresel etmenler) saptanması veya önleyici tedbirlerin alınması ile belki ileriki yıllarda yaşam beklentisinde daha da iyileşme sağlanabilir.

7.KAYNAKLAR:

- 1 Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* 1997, 90(4), 797-807.
- 2 A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997, 17(1), 25-31.
- 3 Richards, N., Schaner, P., Diaz, A. et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2001, 276(42), 39320-39329.
- 4 Janeway TC, M.H. Unusual paroxysmal syndrome,probably allied to recurrent vomiting,with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assos AmPhysicians* 1908, 23, 504-518.
- 5 Reimann, H. *Periodic Diseases*. FA Davis:Philadelphia; 1963, 14.
- 6 S, S. Paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945, 23, 1-21.
- 7 Mamou, H. & Cattan, R. [The periodic disease.]. *Sem Hop* 1952, 28(25), 1062-1070.
- 8 Tunca, M., Akar, S., Onen, F. et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005, 84(1), 1-11.
- 9 Goldfinger, S.E. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972, 287(25), 1302.
- 10 Ozkan E, O.O., Ekmekci A,Ozcan R,Tang T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972, 5, 44-49.
- 11 Zemer, D., Revach, M., Pras, M. et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974, 291(18), 932-934.
- 12 Livneh, A., Zemer, D., Langevitz, P., Laor, A., Sohar, E. & Pras, M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994, 37(12), 1804-1811.
- 13 Zemer, D., Pras, M., Sohar, E., Modan, M., Cabili, S. & Gafni, J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986, 314(16), 1001-1005.

- 14 Heller, H., Sohar, E. & Sherf, L. Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med* 1958, 102(1), 50-71.
- 15 Sohar, E., Gafni, J., Pras, M. & Heller, H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967, 43(2), 227-253.
- 16 Gafni, J., Ravid, M. & Sohar, E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Isr J Med Sci* 1968, 4(5), 995-999.
- 17 Livneh, A., Langevitz, P., Zemer, D. et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996, 26(3), 612-627.
- 18 İlhan Sezer, H.K. Ailevi Akdeniz Ateşi. *Selçuk Tıp Dergisi* 2007, 24, 209-216.
- 19 Gui D, S.R., Nucera G. et al. Surgery and Familial Mediterreanean fever (FMF). *Clin Exp Rheumatol* 2002, 20, 91.
- 20 Cattan, D., Notarnicola, C., Molinari, N. & Touitou, I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet* 2000, 355(9201), 378-379.
- 21 Heller, H., Gafni, J., Michaeli, D. et al. The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF). *Arthritis Rheum* 1966, 9(1), 1-17.
- 22 Majeed, H.A. & Rawashdeh, M. The clinical patterns of arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Qjm* 1997, 90(1), 37-43.
- 23 Rawashdeh, M.O. & Majeed, H.A. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996, 155(7), 540-544.
- 24 Schwabe, A.D. & Peters, R.S. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974, 53(6), 453-462.
- 25 Onen, F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006, 26(6), 489-496.
- 26 Sneh, E., Pras, M., Michaeli, D., Shanin, N. & Gafni, J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil* 1977, 16(2), 102-106.
- 27 Salai, M., Langevitz, P., Blankstein, A. et al. Total hip replacement in familial Mediterranean fever. *Bull Hosp Jt Dis* 1993, 53(1), 25-28.
- 28 Langevitz, P., Livneh, A., Zemer, D., Shemer, J. & Pras, M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997, 27(2), 67-72.
- 29 Incel, N.A., Saracoglu, M. & Erdem, H.R. Seronegative spondyloarthropathy of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2003, 23(1), 41-43.

- 30 Balaban, B., Yasar, E., Ozgul, A., Dincer, K. & Kalyon, T.A. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthropathy: importance of differential diagnosis. *Rheumatol Int* 2005, 25(8), 641-644.
- 31 Kasifoglu, T., Calisir, C., Cansu, D.U. & Korkmaz, C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2009, 28(1), 41-46.
- 32 Cefle, A., Kamali, S., Sayarlioglu, M. et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int* 2005, 25(6), 442-446.
- 33 Yildiz, M., Tunc, S.E., Sahin, M. et al. Evaluation of joints using Tc 99m-MDP bone scintigraphy in patients with familial Mediterranean fever: should bone scans be used for diagnosis and follow-up? *Rheumatol Int* 2006, 26(3), 220-223.
- 34 Tunca, M., Akar, S., Hawkins, P.N. et al. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002, 10(12), 786-789.
- 35 Akar, S., Birlik, M., Sari, I., Onen, F. & Akkoc, N. M694V mutation may have a role in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009, 29(10), 1259-1260.
- 36 Cinar, M., Dinc, A., Simsek, I. et al. The rate and significance of Mediterranean fever gene mutations in patients with ankylosing spondylitis: a three-month, longitudinal clinical study. *Rheumatol Int* 2008, 29(1), 37-42.
- 37 Touitou, I., Sarkisian, T., Medlej-Hashim, M. et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007, 56(5), 1706-1712.
- 38 Cazeneuve, C., Ajrapetyan, H., Papin, S. et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000, 67(5), 1136-1143.
- 39 Gershoni-Baruch, R., Brik, R., Zacks, N., Shinawi, M., Lidar, M. & Livneh, A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003, 48(4), 1149-1155.

- 40 Yilmaz, E., Balci, B., Kutlay, S. et al. Analysis of the modifying effects of SAA1, SAA2 and TNF-alpha gene polymorphisms on development of amyloidosis in FMF patients. *Turk J Pediatr* 2003, 45(3), 198-202.
- 41 Ozen, S. Renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 2004, 65(3), 1118-1127.
- 42 Ben-Chetrit, E. & Touitou, I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009, 61(10), 1447-1453.
- 43 Touitou, I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001, 9(7), 473-483.
- 44 Eliakim M, L.M., Ehrenfeld M. Recurrent polyserositis(familial Mediterreanean fever,periodic disease). New York:Elsevier North-Holland; 1981, 5-14.
- 45 Ozen, S., Karaaslan, Y., Ozdemir, O. et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998, 25(12), 2445-2449.
- 46 Onen, F., Sumer, H., Turkay, S., Akyurek, O., Tunca, M. & Ozdogan, H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004, 22(4 Suppl 34), S31-33.
- 47 Daniels, M., Shohat, T., Brenner-Ullman, A. & Shohat, M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995, 55(3), 311-314.
- 48 Sarkisian, T., Ajrapetian, H., Beglarian, A., Shahsuvarian, G. & Egiazarian, A. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News* 2008, (156), 105-111.
- 49 Yilmaz, E., Ozen, S., Balci, B. et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001, 9(7), 553-555.
- 50 Rogers, D.B., Shohat, M., Petersen, G.M. et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989, 34(2), 168-172.
- 51 Centola, M., Wood, G., Frucht, D.M. 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), 3223-3231.

- 52 Diaz, A., Hu, C., Kastner, D.L. et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2004, 50(11), 3679-3689.
- 53 Ben-Chetrit, E. & Levy, M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998, 351(9103), 659-664.
- 54 Dumontet, C. & Sikic, B.I. Mechanisms of action of and resistance to antitubulin agents: microtubule dynamics, drug transport, and cell death. *J Clin Oncol* 1999, 17(3), 1061-1070.
- 55 Bodar, E.J., Drenth, J.P., van der Meer, J.W. & Simon, A. Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes. *Br J Haematol* 2009, 144(3), 279-302.
- 56 Chae, J.J., Komarow, H.D., Cheng, J. et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003, 11(3), 591-604.
- 57 Dowds, T.A., Masumoto, J., Chen, F.F., Ogura, Y., Inohara, N. & Nunez, G. Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 302(3), 575-580.
- 58 Yu, J.W., Wu, J., Zhang, Z. et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ* 2006, 13(2), 236-249.
- 59 Papin, S., Cuenin, S., Agostini, L. et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell Death Differ* 2007, 14(8), 1457-1466.
- 60 Masters, S.L., Lobito, A.A., Chae, J. & Kastner, D.L. Recent advances in the molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006, 6(6), 428-433.
- 61 Chae, J.J., Wood, G., Masters, S.L. et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103(26), 9982-9987.
- 62 Schwartz, T., Langevitz, P., Zemer, D., Gazit, E., Pras, M. & Livneh, A. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the

- association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000, 29(5), 286-295.
- 63 Gershoni-Baruch, R., Broza, Y. & Brik, R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr* 2003, 143(5), 658-661.
- 64 Tutar, E., Akar, N., Atalay, S., Yilmaz, E., Akar, E. & Yalcinkaya, F. Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in patients with rheumatic heart disease. *Heart* 2002, 87(6), 568-569.
- 65 Rabinovich, E., Livneh, A., Langevitz, P. et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene. *Ann Rheum Dis* 2005, 64(7), 1009-1014.
- 66 Majeed, H.A., El-Shanti, H., Al-Khateeb, M.S. & Rabaiha, Z.A. Genotype/phenotype correlations in Arab patients with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2002, 31(6), 371-376.
- 67 Sugiura, T., Kawaguchi, Y., Fujikawa, S. et al. Familial Mediterranean fever in three Japanese patients, and a comparison of the frequency of MEFV gene mutations in Japanese and Mediterranean populations. *Mod Rheumatol* 2008, 18(1), 57-59.
- 68 Yigit, S., Bagci, H., Ozkaya, O., Ozdamar, K., Cengiz, K. & Akpolat, T. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever in the Black Sea region of Turkey: Samsun experience [corrected]. *J Rheumatol* 2008, 35(1), 106-113.
- 69 Grateau, G. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12(1), 61-64.
- 70 Ben-Chetrit, E., Lerer, I., Malamud, E., Domingo, C. & Abeliovich, D. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat* 2000, 15(4), 385-386.
- 71 Sabbagh, A.S., Ghasham, M., Abdel Khalek, R. et al. MEFV gene mutations spectrum among Lebanese patients referred for Familial Mediterranean Fever work-up: experience of a major tertiary care center. *Mol Biol Rep* 2008, 35(3), 447-451.
- 72 Ustek, D., Ekmekci, C., Oku, B. et al. MEFV gene 3'-UTR Alu repeat polymorphisms in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26(4 Suppl 50), S72-76.

- 73 Dizdar, O., Kalyoncu, U., Karadag, O. et al. Macrophage inflammatory protein-1alpha: a link between innate immunity and familial Mediterranean fever? *Cytokine* 2007, 37(1), 92-95.
- 74 Celebi Kobak, A., Kobak, S., Kabasakal, Y. & Akarca, U.S. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2007, 26(6), 908-910.
- 75 Oner, A., Erdogan, O., Demircin, G., Bulbul, M. & Memis, L. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003, 18(6), 521-526.
- 76 Kallinich, T., Haffner, D., Niehues, T. et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007, 119(2), e474-483.
- 77 Lidar, M., Scherrmann, J.M., Shinar, Y. et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum* 2004, 33(4), 273-282.
- 78 Tufan, A., Babaoglu, M.O., Akdogan, A. et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2007, 34(7), 1540-1544.
- 79 Tankurt, E., Tunca, M., Akbaylar, H. & Gonen, O. Resolving familial Mediterranean fever attacks with interferon alpha. *Br J Rheumatol* 1996, 35(11), 1188-1189.
- 80 Tunca, M., Akar, S., Soy Turk, M. et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 2004, 22(4 Suppl 34), S37-40.
- 81 Calguneri, M., Apras, S., Ozbalkan, Z. & Ozturk, M.A. The efficacy of interferon-alpha in a patient with resistant familial Mediterranean fever complicated by polyarteritis nodosa. *Intern Med* 2004, 43(7), 612-614.
- 82 Seyahi, E., Ozdogan, H., Celik, S., Ugurlu, S. & Yazici, H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol* 2006, 24(5 Suppl 42), S99-103.
- 83 Hurwich, B.J., Schwartz, J. & Golfarb, S. Record survival of siblings with familial Mediterranean fever, phenotypes 1 and 2. *Arch Intern Med* 1970, 125(2), 308-311.

- 84 Livneh, A., Langevitz, P., Zemer, D. et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997, 40(10), 1879-1885.
- 85 Mor, A., Shinar, Y., Zaks, N. et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2005, 35(1), 57-64.
- 86 Langevitz, P., Zemer, D., Livneh, A., Shemer, J. & Pras, M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994, 21(9), 1708-1709.
- 87 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999, 17(2), 151-183.
- 88 World Organization Health. Definition, Diagnosis and Classification of Diyabetes Definition, Diagnosis and Classification of Diyabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation Part 1: Diagnosis and Classification of Diyabetes Mellitus 1999.
- 89 World Health Organization. Hypertension And Coronary Heart Disease: Classification And Criteria For Epidemiological Studies. First Report of the Expert Committee on Cardiovascular Diseases and Hypertension. Technical Report Series No.168. 1959.
- 90 Saatci, U., Ozen, S., Ozdemir, S. et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997, 156(8), 619-623.
- 91 Cakar, N., Yalcinkaya, F., Ozkaya, N. et al. Familial Mediterranean fever (FMF)-associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. *Clin Exp Rheumatol* 2001, 19(5 Suppl 24), S63-67.
- 92 Zemer, D., Livneh, A., Danon, Y.L., Pras, M. & Sohar, E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991, 34(8), 973-977.
- 93 Blum, A., Gafni, J., Sohar, E., Shibolet, S. & Heller, H. Amyloidosis as the sole manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). Further evidence of its genetic nature. *Ann Intern Med* 1962, 57, 795-799.
- 94 Dewalle, M., Domingo, C., Rozenbaum, M. et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet* 1998, 6(1), 95-97.

- 95 Yalcinkaya, F., Cakar, N., Misirlioglu, 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.
- 96 Olgun, A., Akman, S., Kurt, I., Tuzun, A. & Kutluay, T. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 2005, 25(4), 255-259.
- 97 Dusunsel, R., Dursun, I., Gunduz, Z., Poyrazoglu, M.H., Gurgoze, M.K. & Dundar, M. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int* 2008, 50(2), 208-212.
- 98 Pras, M. Amyloidosis of familial mediterranean fever and the MEFV gene. *Amyloid* 2000, 7(4), 289-293.
- 99 Langevitz, P., Livneh, A., Padeh, S. et al. Familial Mediterranean fever: new aspects and prospects at the end of the millenium. *Isr Med Assoc J* 1999, 1(1), 31-36.
- 100 Onat, A. Türk Erişkinlerde Diyabet ve Prediyabet: Patogeneze önemli katkı. *TEKHARF* 2009. *Türk Kardiyol Dern Arşivi* 2009, Bölüm 12, 140-147.
- 101 Onat, A. Toplumumuzda Kan Basıncı ve Hipertansiyon. *TEKHARF* 2009. *Türk Kardiyol Dern Arşivi*, Bölüm 6, 74-87.
- 102 Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A,. On Yıllık *TEKHARF* çalışması verilerine göre Türk Erişkinlerde Koroner Kökenli Ölüm ve Olayların Prevalansı Yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arşivi* 2001;28, 8-19.