

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA İŞ
GÜCÜ KAYBI VE İŞ GÜCÜ KAYBINA ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ERDEM SÜTİÇEN

ANKARA
MAYIS 2019

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA İŞ
GÜCÜ KAYBI VE İŞ GÜCÜ KAYBINA ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ERDEM SÜTİÇEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ABDURRAHMAN TUFAN

ANKARA
MAYIS 2019

KABUL ve ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Erdem SÜTİÇEN
Baba Adı	Mustafa
Doğum Yeri/Tarihi	Selçuklu / 30.07.1990
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2014 / 2014-09-0209
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 5
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında iş gücü kaybı ve iş gücü kaybına etki eden faktörlerin belirlenmesi

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Erdem Sütichen'in "Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında iş gücü kaybı ve iş gücü kaybına etki eden faktörlerin belirlenmesi" isimli uzmanlık tezi başarılı bulunmuş ve kabul edilmiştir. Erdem Sütichen uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Abdurrahman TUFAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları A.B.D.
Romatoloji B.D. öğretim Üyesi

ÜYE

Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZTÜRK
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç hastalıkları A.B.D.
Romatoloji B.D. öğretim Üyesi

ÜYE

Prof. Dr. Umut KALYONCU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç hastalıkları A.B.D.
Romatoloji B.D. öğretim Üyesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bu çalışmanın her aşamasında, gösterdiği sabır, verdiği emek için tez danışmanı hocam **Prof. Dr. Abdurrahman Tufan’a** Eğitimime olan katkılarından dolayı başta, Anabilim Dalı Başkanımız **Prof. Dr. Turgay Arınsoy** olmak üzere tüm hocalarıma, çalışmamın gerçekleşmesinde bana yardımcı olan **Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı’nın tüm akademik ve idari personeline** en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Erdem Sütüçen

Ankara, MAYIS 2019

ÖZET

FMF ataklarla seyreden otoinflamatuar bir hastalıktır. Ataklarda peritonit, plörit, artrit ve ateş görülür. Günümüzde kronik hastalıkların yarattığı iş gücü kaybı ve topluma olan maliyeti konusunda birçok çalışma mevcuttur. FMF gibi ataklarla seyreden hastalıklarda iş gücü kaybını inceleyen araştırma sayısı kısıtlıdır. Çalışmamızda FMF hastalarında iş gücü kaybı ve buna etki eden faktörleri saptamayı amaçladık.

Çalışma kapsamında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji bilim Dalında 2018-2019 yılları arasında takip edilen ve çalışma kriterlerini sağlayan 111 FMF hastası alındı. Hastaların telefonuna Google play store veya Apple store'dan "FMF AID günlüğü" uygulaması yüklendi. Hastaların demografik özellikleri, FMF'e dair klinik özellikleri, ko-morbiditeleri, varsa mutasyonları, hastalık komplikasyonları, almakta oldukları tedaviler ve tedavi yanıtları standardize formlara kaydedildi. Hastalardan prospektif olarak yaşadıkları atakları ve atakların günlük hayatlarına etkilerini ve ücretli işe etkilerini kaydetmeleri istendi. Hastaların rutin poliklinik kontrolünde kayıtları incelenerek veri formlarına işlendi.

Çalışmamızda, ücretli olarak çalışan 65 (%58,5) hastanın 12'si (%18,5) son 7 gün içinde hastalığı sebebi ile işe gidemediler (absenteeism). 7 gündeki çalışma verimliliği ortalama $3,35 \pm 3,15$; ortanca 3 (0-10), 3 aydaki ise $3,91 \pm 2,86$; ortanca 4 (0-10) olarak değerlendirdiler (presenteeism).

Absenteeism; FMF aktifliği, atak süresi, atak sayısı, peritonit sayısı ve 3 aydaki atak sayısı ile pozitif korelasyon saptandı. Presenteeismde ise; FMF aktifliği atak süresi, atak şiddeti, ateş sayısı, peritonit sayısı, artrit sayısı, myozit sayısı, 3 aydaki atak sayısı ve AİDAİ skoru ile pozitif korelasyon saptandı.

Bildiđimiz kadarıyla çalışmamız FMF hastalığında iş gücü kaybının araştırıldığı ilk çalışmadır. FMF hastaları hastalıkları nedeni ile hem sosyal hayattan geri kalmakta hem de hastalarda iş gücü kaybı olmaktadır. Atak sıklığı ve şiddeti arttıkça iş gücü kaybı artmaktadır. FMF hastalarında iş gücü kaybını önlemek için hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir.

ABSTRACT

FMF is an autoinflammatory disease characterized by self-limiting febrile episodes of peritonitis, pleuritis, arthritis and skin rash. Work force and loss of labor caused by chronic diseases and its economic burden to society is important issues in the treatment plan of patients. However, there are quite limited number of studies investigating work loss in diseases manifest with intermittent attacks. Herein, we aimed to investigate work force and loss of labor in FMF patients and potential factors affecting it.

Study included 111 patients with FMF who were followed-up in Gazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine & Rheumatology. Patients were asked to install “FMF AID diary” application from AppStore™ or Google Play Store™ to their smart phones and record their attacks to this application in case of their occurrence. Demographic characteristics, clinical features related to FMF, co-morbidities, FMF mutations (if available), disease complications, treatments that they received, and treatment responses of patients were recorded in standardized forms. Throughout the observation period, patients recorded their attacks and effects of these attacks on their daily lives and paid work as absenteeism and presenteeism. During the routine outpatient follow up, records of patients were evaluated and recorded in the data forms.

In our study, 12 (18.5%) of the 65 (58.5%) patients who worked as paid workers could not attend their work because of the attacks in the last 7 days (absenteeism).

7-day working efficiency was rated as on average 3.35 ± 3.15 ; median 3 (0-10), for last 3 months rates as 3.91 ± 2.86 ; median 4 (0-10) (presenteeism).

For the absenteeism; there was a positive correlation between FMF activity, attack duration, number of attacks, number of peritonitis and the number of attacks in 3 months. For the presenteeism; a positive correlation was found between FMF activity, duration of attack, attack severity, number of fever, number of peritonitis, number of arthritis, number of myositis and total number of attacks in 3 months and AIDAI scores.

To our knowledge, our study is the first study to investigate the work loss in FMF disease. FMF patients are limited both from social and work lives due to their illnesses. As the frequency and severity of attacks increase, the work loss increases. Patients with FMF should be treated appropriately to prevent loss of labor.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY.....	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIM	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. PATOGENEZ	3
2.4. GENETİK	4
2.5. KLİNİK BULGULAR.....	5
2.7. Amiloidoz	8
2.8. Tanı.....	8
2.9. Tedavi	9
2.10. Hayat Kalitesi.....	11
2.11. İş Gücü Kaybı.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. ARAŞTIRMANIN GENEL PLANI.....	14
3.2. YÖNTEM	14
3.2.1. AKILLI TELEFONLARA UYGULAMANIN YÜKLENMESİ	14
3.2.2. VERİLERİN TOPLANMASI	14
3.2.3. VERİ ANALİZİ.....	15
3.2.4. BÜTÇE	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ.....	34
7. KAYNAKLAR	35
8. ÖZGEÇMİŞ	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

FMF	: Ailevi Akdeniz ateşi
IL-1	: İnterlökin 1
IL-1β	: İnterlökin 1-beta
MEFV	: Mediterranean fever
VKİ	: Vücut kitle indeksi
AİDAİ	: Autoinflammatory disease damage index

TABLÖLAR

Tablo 1. Hastalarda FMF başlangıcından çalışmaya alınmaya kadar geçen sürede görülen atak çeşitleri (n=111)	17
Tablo 2. Hastalarda son 3 ayda geçirdikleri FMF atak sıklıklarının dağılımı	18
Tablo 3. Hastalarda görülen dominant atak çeşitleri (n=111)	18
Tablo 4. Mutasyon Saptanan Hastaların Mutasyon Dağılımları	19
Tablo 5. Ücretli bir işte çalışan 65 hastanın, yaptıkları işten elde ettikleri kazançlarının dağılımı	20
Tablo 6. Hastaların kolşisin yanıt düzeyleri (n=111)	21
Tablo 7. Hastaların kolşisin tedavisini başarılı bulma dereceleri (n=111)	21
Tablo 8. Hastaların kısa yaşam kalitesi anketine yanıtları (n=111)	23
Tablo 9. İş gücü kaybının kadın erkek grupları arasında karşılaştırılması	25
Tablo 10. Gündelik hayatında ağrı duyan hastaların presenteeism durumları	26
Tablo 11. Gündelik hayatındaki moral ve endişe durumuna göre hastaların absenteeism ve presenteeism durumları	26
Tablo 12. Olağan aktivitelerde güçlük çeken hastaların presenteeism durumları	27
Tablo 13. Gelir durumuna göre presenteeism durumu	28
Tablo 14. FMF nedeni ile iş değişikliği yapan hastaların presenteeism durumları	28
Tablo 15. Korelasyon analizleri	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) ataklarla seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır. 16. Kromozomda bulunan MEFV geninde meydana gelen mutasyonlar ile ortaya çıkmaktadır. Türk, Arap, Yahudi ve Ermeni toplumlarında sık görülmektedir. Hastalık klinik olarak erken yaşlarda başlar. Ataklar halinde seyreder ve atak sırasında peritonit, plörit, artrit ve ateş görülmesi tipik klinik bulgularıdır. Ataklar ortalama 48 saat sürmektedir. Atak sırasında inflamatuvar belirteçlerin; sedimantasyon ve C-reaktif protein gibi akut faz reaktanlarının yüksek olması beklenir. Tedavide ana ilaç atakların sıklık, süre ve şiddetini azalttığı ve amiloidoz gelişimini önlediği gösterilen tek ilaç olan kolşisinidir. Kolşisin dirençli veya tolere edemeyen hastalarda interlekin-1 (IL-1) antagonistleri kullanılabilmektedir. FMF'in en önemli komplikasyonu amiloidoz gelişmesidir[1].

Günümüzde kronik hastalıkların yarattığı iş gücü kaybı ve topluma olan maliyeti konusunda birçok çalışma mevcuttur. FMF gibi ataklarla seyreden hastalıklarla ilgili bu alanda çalışma eksikliği bulunmaktadır.

Hastalarda ataklar sırasında yüksek ateş, şiddetli karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, artalji, myozit, myalji, ağrılı cilt döküntüsü olmaktadır. [2]. Ataklar genelde şiddetli olup hastayı yatağa düşürmekte veya günlük ihtiyaçlarını karşılayamayacak hale getirmektedir. Ataklar ayakta kalma, fiziksel veya psikolojik stres, menstruasyon gibi birçok faktör tarafından tetiklenmektedir. Bu nedenle atak süresince iş gücü kaybı yaşanmaktadır. Bu durumun sık atak geçiren

kişilerde daha fazla olması beklenmektedir. Bunun yanında hastaların %10 kadarında hastalığa bağlı komplikasyonlar görülmektedir.

İş gücü kaybı ve topluma olan ekonomik yükü göz önünde bulundurulduğunda FMF ataklarını önlemenin yaratacağı katkının önemli olacağını düşünülmektedir. Literatürde bu konuyla ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda FMF hastalarında prospektif olarak iş gücü kaybı ve iş gücü kaybına etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ataklarla seyreden otoinflatuar bir hastalıktır. Ataklar genellikle peritonit, plörit, artrit ve erizipeloid eritem ve bunlara eşlik eden ateş ve akut faz reaktanlarının artışı ile karakterize olup genellikle 1-4 gün sürmektedir[1].

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

FMF genellikle Türk, Yahudi, Arap ve Ermeni kökenli insanlarda görülmektedir [3]. Türkiye’de tahmini taşıyıcılık oranı %20 iken hastalık oranı %0.1 dir.[4] . Nüfusumuzun 80 milyon olduğunu düşünürsek Türkiye’de 75 bin FMF hastası olduğu tahmin edilmektedir. Hastalık genellikle çocukluk yaşlarında bulgu vermeye başlar. Ancak hastaların tanılarında gecikmeler olabilmektedir. İlk atak %65 oranında 10 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. 20 yaşına gelindiğinde ise hastaların %90 oranda atak geçirmiş olurlar [5]. Nadiren 40’lı yaşlardan sonra tanı alan hastalar olmaktadır. Genellikle geç tanı koyulan hastalar bu gruptadırlar

2.3. PATOGENEZ

Hastalıkla ilgili gen olan MEFV (MEditerranean FeVer) geni 1997 yılında klonlanmıştır. MEFV geni 781 aminoasitten oluşan “pyrin” adlı inflamasyon kontrolünde önemli rolleri olan bir proteini kodlamaktadır. Pyrin proteini nötrofiller, makrofajlar ve serozal hücrelerde eksprese olmaktadır [6]. Pyrin proteini doğal bağışıklıkta önemli görev alan inflamasyon ile ilişkili bir dizi yolağın düzenlenmesinde rol almaktadır [7]. Pyrin proteinin hem proinflatuar hem de anti-inflatuar etkileri olduğu düşünülmektedir [8]. Pyrin proteininin

hücre içerisinde apoptoz ve inflamasyon kontrolünden sorumlu inflamazom kompleksinde görev aldığı gösterilmiştir[9]. Pyrin proteini etkilerini kaspaz-1 enzimi üzerinden yapar. Kaspaz-1 enzimi hücre içinde apoptoz ve İnterlökin 1-beta (IL-1 β) sitokininin proteolitik uyarılmasından sorumludur[10]. FMF patogeneğinde apoptoz mekanizmalarında bozulma ve kontrolsüz sitokin salınımı rol oynamaktadır[11].

2.4. GENETİK

MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer alır[12]. MEFV geni; 10 ekzondan oluşmaktadır. Bu gende en çok saptanan mutasyonlar (M694V, M680I, M694I, V726A) ekzon 10 da görülmekte olup ekzon 2 (E148Q) ve diğer ekzonlarda da mutasyonlar görülmektedir[13]. FMF hastalarında bu mutasyonlar %80 oranında saptanır, ancak geri kalan hastalarda mutasyon gösterilememiştir.

Türkiye’de 2011 yılında yapılan çok merkezli bir araştırmada FMF hastalarında en çok saptanan mutasyon M694V olarak saptanmıştır. İkinci sırada M680I ve üçüncü sırada V726A yer almaktadır[14]. FMF taşıyıcısı olan kişilerde ise en sık mutasyon E148Q olup bunu M680I, M694V ve V726A mutasyonları izlemektedir [15].

Homozigot M694V genotipine sahip olan hastalarda; FMF bulguları hayatın erken yıllarında ortaya çıkar, cilt bulguları daha belirgindir ve hastalığa bağlı ataklar daha sık görülür. Yine bu mutasyona sahip olan hastalarda amiloidoz daha sık görülür ve semptomları kontrol altına almak için gereken kolşisin miktarı diğer mutasyonlara sahip hastalardan daha yüksek miktardadır[16].

2.5. KLİNİK BULGULAR

FMF genel olarak tekrarlayan ateş ataklarına eşlik eden serozal inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Serozal inflamasyon kendini karın ağrısı, göğüs ağrısı ile gösterebilir. Hastaların büyük bir kısmı ilk ataklarını 10-20 yaşları arasında yaşarlar [17]. Atakların başlangıç yaşının genetik özellikler ile ilgili olduğu düşünülür. Sosyo-ekonomik ve çevresel faktörlerde atakların sıklık ve şiddetine etkilidir [18].

2.5.1. Ateş

FMF hastalarında en önemli klinik bulgulardan birisi 38° ile 40° arasında olan ateştir. Ateş genel olarak ani başlar bir süre yüksek seyir eder sonra hızlıca düşer [18]. Ateş hastaların %90 kadarında olup tüm ataklar ateşle seyretebilmeyebilir. Bazı hastalarda izole ateş şeklinde ortaya çıkar ve nedeni bilinmeyen ateş kliniğine neden olabilir.

2.5.2. Karın atakları

FMF hastaların %90'ından fazlasında ataklar halinde gelen karın ağrıları olur. Ağrı karında herhangi bir kadrandan başlayıp tüm karına yayılma eğilimindedir[17]. Hasta ağrısını azaltmak için ayaklarını karnına doğru çekerek hareketsiz bir şekilde yatar. Karın ağrısı 1-3 günde pik yaparak spontan geriler. FMF de serozal bir inflamasyon olduğu için cerrahi akut karın tablosunu taklit eder. Bu nedenle gereksiz cerrahi müdahaleler sık görülmektedir. Yapılan 254 hastalık bir çalışmada FMF hastalarında batın cerrahisi %29.1 olarak saptanmıştır [19].

2.5.3. Göğüs atakları

FMF hastalarında tek taraflı nefes almakla artan plöretik göğüs ağrısı görülür. Göğüs ağrısı genelde tek taraflıdır, hastaların derin nefes almasına engel olur. Derin nefesle ağrı arttığı için hastalar sık ve yüzeysel nefes alıp verirler. Ataklar 1-3 günde pik yaparak spontan gerileme eğilimindedir. FMF hastalarında göğüs ağrısı %30-50 sıklıkta bildirilmiştir. FMF hastalarının %2 kadarında perikardit görülmektedir [20]. Plevritin sık görülmesine karşın perikarditin az görülmesinin nedeni henüz bilinmemektedir. Perikardial tamponad nadirdir.

2.5.4. Eklem atakları

FMF hastalarında genelde büyük eklem tutulumları olur. Monoartrit veya oligoartrit şeklinde tutulum görülür. Tutulan eklemler genelde diz, dirsek ve kalça gibi büyük eklemlerdir. Hastaların %50-75'inde eklem bulguları vardır [17]. Ayakta durmak, egzersiz ve travma atakları tetikleyebilse de genel olarak ataklar kendiliğinden başlar. Atak esnasında sinoviyal sıvı örnekleme yapılsa; steril bir sıvı olduğu görülür ve kültürlerde üreme olmaz. Ancak eklem sıvısı inflamatuvar karakterdedir ve nötrofil hâkimiyetinde beyaz küre sayısında artış saptanır [21]. Kliniği tipik olarak septik artrit benzer ve bu nedenle septik artrit yönelik tedavi öyküsü olabilir. Ataklar spontan olarak 3-7 gün içinde geriler. Eroziv eklem hastalığı nadirdir. Hastaların %8-10 kadarında spondiloartropati şeklinde kronik artrit tutulum görülür.

2.5.4. Cilt bulguları

Hastalarda %12-40 oranında cilt bulguları olabilir[22]. FMF'in tipik cilt tutulumu erezipel benzeri eritemdir. Diz altında ön yüzde veya ayak sırtında yamasal, düzensiz sınırlı, ödemli, kızarıklık, ağrılı ve sıcak lezyonla karakterizedir. Spontan olarak 1-3 günde geriler ve selülit taklit eder.

2.6. Laboratuvar Bulguları

FMF hastalarında yoğun bir inflamasyon olur. Atak dönemlerinde tipik olarak C- reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızında artış saptanır. Diğer yükselen önemli bir proteinde serum amiloid A'dır. Tam kan sayımında nötrofil hâkimiyeti olan lökositoz görülür. Atak sonrası bu bulgularda gerileme olur ve tanı açısından anlamlıdır [23]. Bazı hastalarda akut faz reaktanlarında normal gerime tam olarak görülmez. Asemptomatik dönemde hastalarda subklinik inflamasyon görülebilir [24]. Hastalığın tanı koydurucu bir radyolojik görünümü yoktur. Plevral efüzyon ve karında hava-sıvı seviyeleri görülebilir.

2.7. Amiloidoz

Amiloidoz dokularda fibriler protein yapıda olan amiloid birikimi ile karakterizedir. FMF hastalarında görülen amiloid sekonder amiloidoz şeklindedir. FMF hastalarında amiloid birikimi serum amiloid A ile ilişkilidir. Homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalar diğer FMF hastalarına göre artmış amiloidoz riskine sahiptirler [25]. Renal tutulum tedavi edilmeyen veya kolşisin direnci olan hastalarda görülür. Mortalite ve son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkilidir [26].

Hastalarda amiloid birikimini göstermek için biyopsi yapılabilir. Biyopsi yeri olarak böbrek, gingiva veya rektal biyopsi ile tanı koyulabilir.

2.8. Tanı

FMF hastalarında tanı klinik olarak koyulur. Bunun için iki farklı tanı kriterleri vardır. Tel-Hashomer kriterleri 3 majör ve 3 minör kriter vardır. Kesin Tanı: İki majör veya 1 majör ve 2 minör kriterle koyulur. Olası Tanı: Bir majör ve 2 minör kriter ile koyulur [27].

Majör Kriterler;

1. Peritonit, plörit veya serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateşli epizodlar
2. Predispozan başka bir hastalık olmaksızın AA amiloidoz
3. Kolşisin tedavisine olumlu yanıt

Minör Kriterler;

1. Tekrarlayan ateşli epizodlar

2. Erezipel benzeri eritem

3. Birinci derece akrabada FMF öyküsü

Bir diğer tanı yönteminde Sheba Medical Center kriterleri kullanılır. Bu yöntem de hastanın atakları tipik ve atipik ataklar olarak ayrılır. Tanı koymaya yardımcı olarak etik köken, hastalığın başlangıç yaşı, geçirilmiş karın cerrahisi ve bazı laboratuvar testleri kullanılır [28]. Her iki tanı yönteminde de tanı klinik kriterler ile konur.

2.9. Tedavi

FMF hastalarında tedavinin temel amaçları atakların sıklık, süre ve şiddetini azaltmak, iki atak arasındaki subklinik inflamasyonu baskılamak, amiloidoz gelişimini önlemek ve varsa amiloidoz progresyonunu durdurmak/geri çevirmektir. Diğer bir önemli hedef hastanın hayat kalitesi ve üretkenliğinin artırılmasıdır [28].

FMF tedavisinde temel ilaç kolşisinidir. Kolşisin “colchicine autumnale” (safran, çiğdem) bitkisinden elde edilir. Gut hastalığı tedavisindeki etkinliği yüzyıllardır bilinmektedir. 1972 yılında Goldfinger ve Dr. Emir Özkan tarafından FMF hastasında kolşisinin etkinliği gösterilmiştir [29].

Kolşisin yağda çözünen bir alkaloiddir. Kolşisin temel olarak anti-gut ve anti-mitotik etki gösterir. Lökositlerin motilitesini ve inflamatuvar yanıtı azaltır [30]. Kolşisinin biyolojik hedefi mikrotübüllerdir [31]. Kolşisinin bilinen en temel etkisi mikrotübül polimerizasyonu ile ilgilidir. Hastaya verilen doz miktarına bağlı olarak farklı etkiler yapabilir. Düşük doz uygulamada tubulin

monomerlerine (alpha ve beta tubulin) bağlanarak polimerizasyonun gerçekleşmesini engeller, yüksek dozda uygulandığında doğrudan mikrotubullere bağlanarak depolimerizasyonu sağlar [30]. Kolşisin hastalarda günlük 1-2 mg arasında kullanılır. Başlangıç dozu günlük 1 mg'dır. Hastanın atak durumuna göre 2 mg kadar çıkılabilir. Amilodozu olan hastalarda günde 2 mg tedavi dozu kullanılır [32]. Hastalar kolşisin tedavisine yüksek oranda yanıt verirler. Yapılan bir çalışmada %95 oranında tam veya kısmi yanıt sağlanmıştır. Ancak hastaların %5'inde tedaviye yanıt alınamaz [33]. Her hastalıkta olduğu gibi tedavi uyumu önemli bir faktördür.

Oral yolla alınan tablet formların gastrointestinal sistemden yarısından daha azı emilir. Emilen kolşisin plazma proteinlerine bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde metabolize edilerek enterohepatik sirkülasyona girer. Bir kısmı da değişmeden idrar ile atılır. Kolşisinin en önemli yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir. Hastalarda diyare, bulantı, kusma ve karın ağrısı öne çıkan yan etkilerdir. Kolşisin toksisitesinde böbrek ve karaciğer yetmezliği, sitopeni miyopati görülebilir [34].

Günlük 2 mg kolşisin tedavisine yanıt alınamayan hastalarda ek tedavi gereksinimi olur. Diğer ilaçlar (anakinra, rilonacept, canakinumab) interlekin 1-beta üzerinden etki gösterirler. İnterlekin 1 üzerinden proinflamatuvar yolak baskılanmış olur [35]. TNF-alfa üzerinden etki eden ajanlar kolşisin direnci olan artrit ve spondiliti olan hastalarda kullanılabilir [36].

2.10. Hayat Kalitesi

Dünya sağlık örgütü tarafından hayat kalitesi, kişinin içinde bulunduğu kültür ve sistem içinde kendi hayatını nasıl algıladığıdır. Kişinin hedefleri, umutları ve kaygıları ile ilişkilidir [37]. FMF hastalarında hastaların hayat kalitesinde azalma görülmektedir. Hastalar ağrıları ve kendilerini kötü hissetmeleri nedeni ile sosyal hayattan geri kalmaktadır[38].

2.11. İş Gücü Kaybı

FMF hastaları hastalıkları nedeni ile sosyal hayattan ve iş hayatından geri kalmaktadırlar. Hem fiziksel olarak hem de psikolojik olarak hastalıkları günlük işlerini etkilemektedir. Atak esnasında hastalar işlerine ya hiç gidememektedirler veya iş gücü verimleri etkilenmektedir. İşlerine gidemeyen hastalar ekonomik olarak da bir maliyet kaybı yaşatmaktadırlar. Sık atak geçiren kişilerde sık iş değiştirme ve iş hayatında başarısızlık bildirilmektedir.

1990 yıllara kadar hastalıkları iş gücü kaybını ve yeti yitimini ölçmek için objektif kriterler bulunmuyordu. 1993 yılında Amerika’da yapılan bir çalışmada WPAİ ölçüm yönteminden bahsedilmeye başlandı. Bu çalışmada hastalara son 7 günde yaşadıkları sağlık sorunlarının işlerini ne kadar etkilediğine dair sorular yönlendirildi. Hastalara işlerinde kaç gün veya kaç saat geri kaldığı hesaplandı. Aynı çalışmada hastanın günlük işleri ve sosyal hayattaki kayıpları da incelendi. Absenteeism ve presenteeism kelimelerinin tam bir Türkçe karşılığı bulunmamaktadır. Absenteeism kelime anlamı olarak iş veya okulda olamama durumunu ifade eder. Presenteeism ise iş verimindeki azalmayı ifade eder [39].

FMF hastalarında iş gücü kaybına yönelik yapılmış bir çalışma yoktur.
Literatüre bu çalışma ile önemli bir katkı sağlayacağımızı düşünüyoruz

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya FMF hastalığı tanısı almış 18-65 yaşları arasında bulunan ve bilgilendirilmiş olur veren bireyler alındı. Çalışma için 13.03.2017 tarihinde, 49 sayılı karar ile Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (EK-1) onay alındı.

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleriyle ailevi Akdeniz ateşi hastalığı tanısı konulan hastalar alınmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların özellikleri:

- 1) Akıllı telefon uygulamasını yükleyebilen hastalar
- 2) Düzenli veri girişi yapabilen hastalar
- 3) Poliklinik kontrolüne düzenli gelen hastalar

Çalışma Dışı Bırakılan Hastalar:

- 1) 18 yaş altı ailevi Akdeniz ateşi hastalığı tanılı hastalar
- 2) Düzenli veri girişi yapamayan hastalar
- 3) Poliklinik kontrolüne düzenli gelmeyen hastalar
- 4) Çalışmadan ayrılmak isteyen hastalar

3.1. ARAŞTIRMANIN GENEL PLANI

Gazi Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ailevi Akdeniz ateşi tanısı almış, çalışmaya alınma kriterlerine uygun ve katılmaya gönüllü olan bireylere çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmayı gönüllülük içerisinde kabul ettiklerine dair beyanları ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ile alındı (EK-2). Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden bu bireylerin anamnezleri alındı, sistemik muayeneleri yapıldı. Hastalara uygulama hakkında bilgi verildi. Uygulamayı nasıl kullanacakları anlatıldı.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. AKILLI TELEFONLARA UYGULAMANIN YÜKLENMESİ

Hasta bireylere poliklinik kontrolleri sırasında Google play store™ veya Apple storeden™ “FMF ve AİD günlüğü” isimli uygulama telefonlarına yüklendi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi. Hastaların aydınlatılmış onamları alındı.

3.2.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Hastaların demografik özellikleri, FMF’ e dair klinik özellikleri, ko-morbiditeleri, varsa mutasyonları, hastalık komplikasyonları, almakta oldukları tedaviler ve tedavi yanıtları standardize formlara kaydedildi. Hastalar izlem boyunca yaşadıkları atakları ve atakların günlük hayatlarına etkilerini ve ücretli işe etkilerini absenteeism ve presenteeism şeklinde kaydettiler. Hastaların rutin poliklinik kontrolünde kayıtları incelenerek veri formlarına işlendi.

3.2.3. VERİ ANALİZİ

İstatistiksel analiz “SPSS 22.0” paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler için ki kare, numerik verilerin analizinde normal dağılan değişkenler için student T test ve ANOVA (posthoc Bonferonni), korelasyon analizinde Pearson testi kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ve korelasyonda Spearman testi kullanıldı. İş gücü kaybına etki eden bağımsız parametrelerin belirlenmesi amacıyla absenteeism ve presenteeism olan hastalar iş gücü kaybı olan ve olmayan olarak iki gruba dikotomize edilerek binary logistic regresyon analizi yapıldı. Regresyon analizine univariate testlerde p değeri 0,1 ve daha anlamlılık düzeyindeki değişkenler incelemeye “forced entry” metodu ile dahil edildi. İkili grup karşılaştırmalarında p için anlamlılık değeri $p \leq 0.05$ üçlü grup karşılaştırmaların da $p \leq 0.017$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

3.2.4. BÜTÇE

Araştırma giderleri Prof. Dr. Abdurrahman Tufan tarafından desteklendi.

4. BULGULAR

Demografik Özellikler

Çalışma kapsamında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji bilim Dalında 2018-2019 yılları arasında takip edilen ve çalışma kriterlerini sağlayan 111 FMF hastası alındı.

Bu olguların 60'ı (%54,1) kadın, 51'i (%45,9) erkek olup, hastaların ortalama yaşı $32,72 \pm 8,65$ (18-60) yıldır. Çalışmaya katılan 111 hastanın 53'ü (%47,7) evli, 58'i (%52,3) bekârdır. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi ortalama $23,8 \pm 3,67$ idi.

Klinik Bulgular

FMF şikâyetlerinin başlama yaşı ortalama $11,6 \pm 9,68$; ortanca 8 (1-50) yaş iken FMF tanı yaşı $20,21 \pm 10,49$; ortanca 20,5 (1-50) yaş idi. Hastalara ortalama tedavi başlanma yaşı $20,51 \pm 10,49$; ortanca 22 (1-50) idi.

Hastalar çalışma döneminde son 3 ay içinde ortalama $2,60 \pm 3,47$; ortanca 2 (0-20) sayıda atak geçirdiğini belirttiler. Hastalar atakların başlangıçtan bitişine kadar ortalama $2,65 \pm 2,44$; ortanca 3 (1-10) gün sürdüğü belirtti.

Hastaların FMF aktiflik derecesi doktor değerlendirmesine göre görsel analog skalada 0-10 üzerinden ortalama $4,22 \pm 2,45$; ortanca 4 (0-9) iken hastanın kendi değerlendirmesinde $4,07 \pm 2,87$ ortanca 4 (0-10) olarak puanlanmıştır.

Hastalarda FMF başlangıcından çalışmaya alınmaya kadar geçen sürede görülen atak çeşitleri ve çalışmaya alınmadan önceki son 3 ayda geçirdikleri atak sıklıkları tablo 1 ve 2 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastalarda FMF başlangıcından çalışmaya alınmaya kadar geçen sürede görülen atak çeşitleri (n=111)

Atak çeşidi	n (%)
Ateş	93 (%83,8)
Peritonit atağı	97 (%87,4)
Plevrit atağı	69 (%62,2)
Artrit atağı	84 (%75,7)
Cilt atağı	36 (%32,4)
Kas/baldır atağı	54 (%48,6)
Perikardit	1 (%0,9)
Orşit	1 (%0,9)

Tablo 2. Hastalarda son 3 ayda geçirdikleri FMF atak sıklıklarının dağılımı

Atak çeşidi	Ortalama±SD	Ortanca (min-max)
3 aydaki ateş atağı sayısı	1,03±1,74	0 (0-11)
3 aydaki peritonit atağı sayısı	1,32±1,93	1 (0-10)
3 aydaki plevrit atağı sayısı	0,74±1,54	1 (0-9)
3 aydaki artrit atağı sayısı	1,36±1,97	0 (0-20)
3 aydaki kas/baldır atağı sayısı	1,04±2,21	0 (0-12)

Son 3 ayda geçirilen atak sayısı ortalama±standant sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.

Hastaları süre ve şiddet ve bakımından en fazla etkileyen, rahatsız eden ataklar yani dominant atak tipleri tablo 3’te özetlenmiştir

Tablo 3. Hastalarda görülen dominant atak çeşitleri (n=111)

Atak tipi*	n (%)
Ateş atağı	23(%20,7)
Peritonit atağı	66(%59,5)
Plevrit atağı	26(%23,4)
Artrit atağı	54(%48,6)
Cilt atağı	4(%3,6)
Kas/baldır atağı	32(%28,8)

*Hastalar aynı anda birden fazla dominant atak olabileceği için birden çok atak seçeneğini seçebildiler.

Daha önce geçirilmiş batin cerrahisi hikâyesi 33 (%29,7) hastada vardı. Bunlardan 24'ü apendektomi operasyonuydu.

Mutasyonlar

Çalışmaya katılan 65 (%58,65) hastada mutasyon verisi mevcuttu. Hastaların mutasyon dağılımı 4 numaralı tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4. Mutasyon Saptanan Hastaların Mutasyon Dağılımları

Genotip	Olgu sayısı
M694V/M694V	28 (%25,2)
M694V/(-)	10 (%9)
M694V/M680I	10 (%9)
M694V/V726A	4 (%3,6)
M680I/(-)	3 (%2,7)
M694V/E148Q	3 (%2,7)
E148Q	1 (%0,9)
E148Q/R202Q	1 (%0,9)
M694V/P369S	1 (%0,9)
V726A/(-)	1 (%0,9)

Komplikasyonlar

FMF nedeni ile hastaların ikisinde eklem deformitesi, 7'sinde proteinüri, 5'inde splenomegali, 4'ünde amiloidoz, 9'unda ise infertilite vardı.

Ek Hastalıklar

Hastaların birinde Behçet, üçünde spondiloartrit, birinde glomerülonefrit, birinde psöriyatik artrit ve üçünde vaskülit öyküsü mevcuttu.

Meslek Özellikleri

Çalışmaya katılan 111 hastanın 65'i (%58,6) ücretli olarak bir işte çalışmaktaydı. 24'ü (%21,6) ise gelir getiren bir işte çalışmıyordu. 20 (%18) hasta ev hanımıydı. İki hasta yaş nedeniyle emekli olmuş kişilerdi.

Ücretli olarak çalışan 65 hastanın 15'i (%23,1) yoğun 30'u (%46,2) orta derece bedensel/fiziksel gereksinim gösteren işlerde çalışıyordu. 20 (%30,8) hasta ise fiziksel/bedensel gereksinim göstermeyen işlerde çalışıyordu.

Çalışan 65 hastaya mesleklerinin psikolojik stres boyutu sorulduğunda 27'si (%41,5) yoğun, 31'i (%47,7) orta derecede stresli işlerde çalıştıklarını belirttiler. 7 (%10,8) hasta ise yaptıkları işin psikolojik stres boyutunun hafif olduğunu belirtti. Çalışan 65 hastanın 20'si (%30,8) gece mesaisi veya nöbet gerektiren işlerde, 45'i (%69,2) ise sadece gündüzleri çalışıyordu. Hastaların yaptıkları işten elde ettikleri kazançlarının dağılımı tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Ücretli bir işte çalışan 65 hastanın, yaptıkları işten elde ettikleri kazançlarının dağılımı

Asgari ücret kadar	Asgari ücretin 2 katı	Asgari ücretin 2-4 katı	Asgari ücretin 5 kat ve üstü
22(%33,8)	20(%30,8)	20(%30,8)	3(%4,6)

Daha önce herhangi bir işte çalışan 94 hastanın 29'u (%26,1) FMF nedeni ile iş değişikliği yapmak zorunda kalmıştı. FMF nedeni ile iş değişikliği yapan 29 hastanın 10'u (%34,4) son 3 ay içinde iş değişikliği yaptığını belirtti.

Tedavi

Hastaların tamamı kolşisin tedavisi alıyordu. Hastaların kullandığı günlük ortalama kolşisin dozu $1,47 \pm 0,57$ mg idi. Kolşisin tedavi uyumları sorulduğunda 81 (%72,8) hasta tam uyumlu, 24 (%22,5) hasta kısmen tedaviyi aksatıyor ve 6 (%5,4) hasta ise tedaviye uyumsuzdu. Hastaların doktor tarafından değerlendirmelerinde kolşisin yanıt düzeyleri 6 numaralı tabloda gösterilmiştir. Buna göre kolşisin yanıtı %28,8 hastada görülmüştür.

Tablo 6. Hastaların kolşisin yanıt düzeyleri (n=111)

Tam yanıt	Kısmi Yanıt	Yanıtız
42 (%37,8)	37 (%33,3)	32 (%28,8)

Hastaların kendi değerlendirmelerine göre kolşisin tedavisini başarılı bulma dereceleri 7 numaralı tabloda gösterilmiştir

Tablo 7. Hastaların kolşisin tedavisini başarılı bulma dereceleri (n=111)

Çok başarılı	Başarılı	Orta derecede	Az başarılı	Başarısız
16(%14,4)	40(%36)	34(%30,6)	11(%9,9)	10(%9)

Hastalara kolşisin tedavisi haricinde ek/alternatif başka tedaviye ihtiyaç duyup/duymadıkları sorulduğunda 67 (%60.4) hasta herhangi bir ek tedavi gereksinimi duymadığını, 36 (%32.4) hasta kolşisini etkisiz bulduğu için, 8 (%7.2) hasta ise yan etkileri sebebi ile ek tedavi gereksinimi duyduğunu belirtti. 29 (%26,1) hasta ataklarının kolşisin ile kontrol altına alınamaması sebebi ile kolşisin dışı tedaviler kullanmaktaydı. Hastaların kullandığı ek tedaviler incelendiğinde 20 (%18,8) hasta anakinra, 1 (%0.9) hasta canakinumab ve 1 (%0,9) hasta sertolizumab kullanmaktaydı.

Yaşam kalitesi

Hastalara, FMF hastalıklarının çalışma hayatı dışındaki normal günlük faaliyetlerini 0 hiç etkilemedi 10 tamamen engelledi olacak şekilde etkileme derecelerini söylediklerinde 7 gün için ortalama $2,82 \pm 2,95$; ortanca 2 (0-10) 3 ay içinse $3,76 \pm 2,94$; ortanca 4 (0-10) yanıtını verdiler.

Hastalar mevcut şimdiki sağlık durumunu 10 üzerinden ortalama $6,04 \pm 2,12$; ortanca 6 (0-10) olarak değerlendirdiler. Hastaların yaşam kaliteleri 8 numaralı tabloda özetlenmiştir

Tablo 8. Hastaların kısa yaşam kalitesi anketine yanıtları (n=111)

Hareket etme	Yürürken hiçbir güçlük çekmiyorum	Yürürken bazı güçlüklerim oluyor	Yatalağım
	57 (%48,6)	56 (%50,5)	1 (%0,9)
Öz-bakım, kendi kendine bakma	Kendime bakmakta güçlük çekmiyorum	Yıkanırken giyinirken bazı güçlüklerim oluyor	Yapamıyorum
	96 (%86,5)	14 (%12,6)	1 (%0,9)
Olağan aktiviteler	Olağan işlerimi yaparken güçlük çekmiyorum	Olağan işlerimi yaparken bazı güçlüklerim var	Olağan işlerimi yapabilecek durumda değilim
	56 (%50,5)	52 (%46,8)	3 (%2,7)
Ağrı/rahatsızlık	Ağrı veya rahatsızlığım yok	Orta derecede ağrı veya rahatsızlığım var	Aşırı derecede ağrı/rahatsızlığım var
	35 (%31,5)	65 (%58,6)	11 (%9,9)
Anksiyete veya Depresyon	Endişeli veya moral bozukluğu içinde değilim	Orta derecede endişeliyim veya moralim bozuk	Aşırı derecede endişeliyim veya moralim çok bozuk
	48(%43,2)	55(%49,5)	8(%7,2)

İş gücü kaybı

Hastalar çalışmaya dahil olmadan önceki son 3 ay içinde FMF atakları nedeni ile ortalama $2,88 \pm 5,14$; ortanca 1 (0-30) gün işe veya okula gidemediklerini belirtti. Hastalar 3 ay içinde ortalama $2,76 \pm 4,59$; ortanca 0 (0-20) gün iş yeri/okul verimliliğinde yarı yarıyadan fazla azalma yaşadığını söyledi. Son 3 ay içinde ortalama $3,96 \pm 4,86$; ortanca 2 (0-45) gün günlük işlerini tamamen yapamaz hala geldiklerini, ortalama $2,9 \pm 4,86$; ortanca 1 (0-30) gün yarı yarıyadan fazla etkilenmeleri olduğunu belirtti.

3 ay içinde hastalar ortalama $4,06 \pm 6,14$; ortanca 4 (0-30) gün ailesel, toplumsal, eğlence ve dinlenme faaliyetlerinden geri kaldılar.

Ücretli olarak çalışan 65 (%58,55) hasta ortalama haftada $46,84 \pm 14,5$ saat çalışıyorlardı. Hastalar FMF nedeni ile haftada ortalama $5,49 \pm 12,02$; ortanca 0 (0-48) saat ayda ise $1,72 \pm 3,37$; ortanca 1 (0-24) gün işe gidemediler.

Ücretli olarak çalışan 65 (%58,5) hastanın 12'si (%18,5) son 7 gün içinde hastalığı sebebi ile işe gidemediler. Yedi hastanın da WPAİ skorlamasına göre ortalama $28,83 \pm 29,43$; ortanca 22,4 (2-100) iş gücü kaybı yaşadığı saptandı. Çalışan hastalara FMF'in çalışma verimliliğini etkileme durumunu görsel analog skalada en az 0 en çok 10 olacak şekilde puanlamaları istendiğinde 7 gündeki çalışma verimliliği ortalama $3,35 \pm 3,15$; ortanca 3 (0-10), 3 aydaki ise $3,91 \pm 2,86$; ortanca 4 (0-10) olarak değerlendirdiler.

Kadın ve erkek cinsiyeti absenteeism açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,022$) çıkmasına rağmen presenteeism açısından anlamlı bir fark ($p=0,1$) çıkmamıştır (tablo 9)

Tablo 9. İş gücü kaybının kadın erkek grupları arasında karşılaştırılması

	Erkek	Kadın	P*
Absenteeism	0 (0)	0 (15)	0,022
Presenteeism	3 (6)	5 (3)	0,1

*Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değerler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.

Hastalarda M694V mutasyonu barındırması, absenteeism ve presenteeismde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p>0.05$) oluşturmamıştır. Atak çeşitleri incelendiğinde sadece plevrit atağı geçirenlerde istatistiksel olarak presenteeismde anlamlı ilişki ($p=0,042$) saptandı.

Kolşisin tedavisini başarılı bulma oranı arttıkça absenteeism ve presenteeismde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p=0,024$, $p<0,01$) ortaya çıkmaktadır. Kolşisin dışında ek tedavi gereksinimi duyduğunu ifade eden hastalarda presenteeismde istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,022$) bir farklılık çıkmaktadır.

Gündelik hayatında ağrı duyan hastalarda absenteeism durumunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0,419$) saptanmamıştır. Presenteeism durumunu ise 10 numaralı tabloda gösterilmiştir.

Tablo 10. Gündelik hayatında ağrı duyan hastaların presenteeism durumları

Yok	Orta	Aşırı	P*
0 (2)	5 (3)	8 (5)	p<0.01

*Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Değerler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.

Günlük hayatındaki moral ve endişe durumuna göre hastaların absenteeism ve presenteeism durumlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. (p=0.049, p<0.01) 11 numaralı tabloda özetlenmiştir.

Tablo 11. Gündelik hayatındaki moral ve endişe durumuna göre hastaların absenteeism ve presenteeism durumları

	Endişeli veya moral bozukluğu içinde değilim	Orta derecede endişeliyim ve moralim bozuk	Aşırı derecede endişeliyim veya moralim çok bozuk	p*
Absenteeism	0 (0)	0 (0)	12,5 (2)	P=0,049
Presenteeism	8 (4)	4,5(4)	6 (0)	P<0.01

*Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Değerler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.

Günlük olağan işlerde (*iş, ders çalışma, ev işleri, aile içi veya boş zaman faaliyetleri*) güçlük çeken hastalarda absenteeismde istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p=0,97) saptanmazken presenteeism de anlamlı farklılık (p<0.01) saptanmıştır. Olağan işlerde güçlükleri olan hastanın presenteeism durumları 12 numaralı tabloda gösterilmiştir. Yürürken birtakım güçlükleri olan hastalarda presenteeismde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01) bir farklılık saptanmıştır.

Tablo 12. Olağan aktivitelerde güçlük çeken hastaların presenteeism durumları

Olağan işlerimi yaparken bir güçlük çekmiyorum	Olağan işlerimi yaparken bazı güçlüklerim oluyor	P*
0 (4)	5 (3)	P<0.01

*Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değerler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.

Hastaların yaptıkları işlerin psikolojik stress boyutuna veya genel olarak işlerinin fiziksel gereksinim şekline göre karşılaştırıldıklarında absenteeism ve presenteeism durumlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p=0,28$, $p=0,6$) ve ($p=0,31$, $p=0,55$) saptanmamıştır.

Hastaların çalışma zamanı veya gece mesayi çeşitine göre karşılaştırıldıklarında absenteeism ve presenteeism durumlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p=0,76$, $p=0,34$) ve ($p=0,11$, $p=0,47$) saptanmamıştır .

Hastaların aylık gelir durumuna göre absenteeism durumlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Presenteeism ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Gelir durumuna göre presenteeism 13 numaralı tabloda gösterilmiştir.

Tablo 13. Gelir durumuna göre presenteeism durumu

Asgari ücret	Asgari ücretin 2 katı	Asgari ücretin 2-4 katı	Asgari ücretin 5 katı ve üzeri	p*
5 (5)	4 (6)	1 (3)	0 (0)	0,037

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değerler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.

FMF nedeni ile iş değişikliği yapanlarda absenteeism durumlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0,15$) saptanmamıştır. Presenteeism ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.01$) saptanmıştır. FMF nedeni ile iş değişikliği yapan hastaların presenteeism durumu 14 numaralı tabloda gösterilmiştir.

Tablo 14. FMF nedeni ile iş değişikliği yapan hastaların presenteeism durumları

FMF nedeni ile iş değişikliği var	FMF nedeni ile iş değişikliği yok	p*
6 (4)	2 (5)	$P<0.01$

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değerler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir.

Korelasyon analizleri tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Korelasyon analizleri

	Absenteeism	Presenteeism
FMF aktiflik hasta	r=0,22 p=0.086	r=0,426 p<0,01
Yaş	r=-0,055 p=0,357	r=-0,128 p=0,178
VKİ	r=-0,061 p=0,352	r=-0,133 p=0,166
Atak şiddeti	r=0,187 p=0,105	r=0,489 p<0,01
Atak süresi	r=0,472 p<0.01	r=0,543 p<0,01
FMF tanı yaşı	r=-0,025 p=0,438	r=-0,137 p=0,158
Ateş sayısı	0,323 p=0.013	0,425 p<0.01
Peritonit sayısı	r=0,333 p=0.011	r=0,211 p=0,049
Artrit sayısı	r=0,137 p=0,179	r=0,255 p=0.022
Myozit sayısı	r=-0,002 p=0.494	r=0,231 p=0,034
Cilt atağı sayısı	r=0,205 p=0.83	r=0,030 p=0,408
3 aydaki atak sayısı	r=0,316 p=0,015	r=0,310 p<0.01
AİDAİ index	r=-0,106 p=0.255	r=0,239 p=0,040

VKİ: vücut kitle indeksi. AİDAİ: autoinflammatory disease damage index. Korelasyon analizinde Spearman Rank korelasyon yöntemi kullanılmıştır

İş gücüne etki eden bağımsız faktörlerin belirlenmesi amacıyla absenteeism ve presenteeism veya ikisinden bir olan hastalar bir grup olmayan hastalar bir grup yapılarak iş gücü kaybı olan/olmayan olan iki grup elde edildi. Lojistik regresyon analizinden iş gücünü etki eden bağımsız faktörler olarak (görsel analog

skalada 0 hiç aktif değil 10 çok çok aktif) hastalığın aktiflik durumu ve hastanın kendisinin değerlendirdiği (görsel analog skalada 0 çok kötü 10 mükemmel sağlıklı) genel sağlık durumu olduğu belirlendi. Çok değişkenli analizlerde yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, dominant atak tipi, hastalığın başlangıç yaşı, eğitim durumu, aylık gelir, işin fiziksel gereksinimi, işin psikolojik boyutu, nöbetli iş olup olmaması ile iş gücü kaybı arasında ilişki saptanmadı (Tablo 15)

Tablo 15. Lojistik regresyon analizi

Faktör	Analiz	Odds oranı	%95 güven aralığı
Hastalığın aktiflik durumu	Tek değişkenli	1,47	1,13-1,92
	Çok değişkenli	1,83	1,23-2,72
Genel sağlık durumu	Tek değişkenli	0,533	0,365-0,778
	Çok değişkenli	0,533	0,348-0,806

5. TARTIŞMA

FMF bilindiği gibi ataklarla seyreden bir otoinflatuar hastalıktır. Ataklar sırasında hissedilen ağrı, ateş ve rahatsızlık hissi hastaların işe gidememesine, gitse bile iş veriminin azalmasına sebep olmaktadır. Bu çalışmaya toplamda 65 ücretli çalışan kişi katıldı. 12 (%18,4) kişi hastalığı sebebi işe gidemedi (absenteeism). 42 (%64,6) kişi ise işe gitse bile iş veriminde azalma yaşadığını (presenteeism) belirtti.

Kautiainen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada lupus ile takipli hastalar incelenmiş. 10 yıldan uzun süreli lupusu olan hastalarda %22, 20 yıldan uzun süreli lupus hastalığı olanlarda ise %47 oranında absenteeism olduğu saptanmıştır [40]. Mustonen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada psöriazis hastalarında absenteeism ve presenteeism incelenmiş, hastaların beşte birinde absenteeism üçte birinde ise presenteeism saptanmıştır [41]. Mumcu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Behçet hastalığında absenteeism %30.4 presenteeism ise %57,75 olarak saptanmıştır [42]. Tu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ankilozan spondilit hastaları incelenmiş %17 hastada presenteeism saptanmıştır [43]. Sruamsiri ve arkadaşları tarafından romatoid artrit ile takipli hastalarda absenteeism %1, presenteeism ise %23 olarak saptanmıştır [44]. Babaoglu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada aralıklı anakinra kullanımının hastalarda absenteeism ve presenteeism istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ile ilişkili olacağını saptamışlardır ($p=0.002$, $p=0.002$) [45]. Zand ve arkadaşları tarafından 2015 yılında inflamatuvar bağırsak hastalığına sahip hastalarda Presenteeism incelenmiş. Hastalar remisyonunda olan ve

olmayanlar diye iki gruba ayrıldığında; remisyonda olanlarda presenteeism %27,3 iken olmayanlarda %54.7 olarak saptanmıştır [46].

Çalışmamızda ateş ve peritonit sıklığını; %83,8 ve 87,4 olarak saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda Türklerde ateş %92 peritonit ise %93 olarak belirlenmiştir [47].

Çalışmamızda kolşisin tedavisini başarılı bulma oranı arttıkça absenteeism ve presenteeismde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p=0,024$, $p<0,01$) saptadık. Ancak bu durumun kolşisin tedavisini başarılı bulan hastaların daha az atak geçirmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda atak şiddeti ve süresinin artması presenteeismde istatistiksel olarak anlamlı bir artış yaptığı ($p<0,01$, $p<0,01$) saptanmıştır. Atak halinde olsa bile FMF de hastaların iş veriminde azalma olması çalışmamızın temel hipotezlerinden birisiydi.

Çalışmamızda 24 (%21,6) hastaya tanı öncesi apendektomi operasyonu yapılmıştı. Kısacık ve arkadaşları tarafından FMF hastalarında apendektomi sıklığı ile yapılan 278 hastalı bir çalışmada ise apendektomi patolojisi preparatları incelenmiş. 28 (%10,1) hastaya akut apandisit olmadan şiddetli karın ağrısı olması sebebi ile apendektomi yapılmış [48]. Lidar ve arkadaşları tarafından 182 hasta ile yapılan bir çalışmada %39 hastaya apendektomi yapıldığı bildirilmiştir [49]. Bu durum peritonit ağrısının akut batını taklit edebilecek kadar ağır olması ile ilişkilidir.

Bizim çalışmamızda amiloidoz olan hasta sayısı 9 (%8,1) idi. Kolşisin kullanımı ile amiloidoz gelişiminin önlendiği bilinen bir gerçektir. Zemer ve arkadaşları

tarafından yapılan 1986'da yapılan bir çalışmada düzenli kolşisin kullanımının FMF amiloidozunu engellediğini ortaya koymuştur [50].

FMF tanısı koyulduktan sonra ömür boyu kolşisin kullanımı gerekmektedir. Hastalar için düzenli kolşisin kullanımı büyük bir sorundur. Bizim çalışmamızda kolşisin tedavisini düzenli kullanan hasta sayısı 81 (%72,8) idi. Karaaslan ve arkadaşları tarafından Çorum bölgesinde yapılan bir çalışmada ise düzenli kolşisin kullanımı sadece % 38.5 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda son üç ay içinde hastalarda ortalama 2.64 ± 3.47 ; ortanca 2 (0-20) atak geçirdiği saptandı. Duruöz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bir yılda hastalar ortalama 4.8 ± 6.2 (0-30) atak geçirdiği bildirilmiştir [51].

Çalışmamıza katılan hastaların genetik mutasyonları ile iş gücü kaybı arasından bir ilişki saptayamadık. M694V homozigot olan hastaların uygun tedavi ile iş hayatı ve sosyal hayattaki kayıpların önüne geçilebildiğini düşünülmüştür.

Çalışmamızda atak çeşitlerinden sadece plevrit atağı ile presenteeismde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu durumun plevral inflamasyonun nefes darlığı ve daha şiddetli ağrı yapmasından kaynaklandığını düşünülmüştür.

Çalışmamızda günlük hayatta ağrı duyan hastalarda presenteeismde istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p < 0.01$) saptanmıştır. Günlük hayatta duyulan ağrı şiddeti arttıkça hastaların iş verimini azaldığı düşünülmüştür. Olağan aktivitelerini yapmakta zorlanan hastalar incelendiğinde bu hastalarda iş gücü kaybı azalmaktadır. FMF hayat kalitesini etkileyen bir hastalık olduğu için hayat kalitesi

bozuldukça artmış bir iş gücü kaybı söz konusu olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda yapılan işin bedensel gereksinim durumunu ve yapılan işin psikolojik stres boyutunun iş gücünde ($p>0.05$) bir farklılık yapmadığı saptanmıştır. Bu durum hastaların zaman içinde iş değiştirerek en uygun işe yerleşmelerinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda aylık gelir durumu arttıkça presenteeismde azalma saptanmıştır. Bu durumun aylık gelirin motive edici bir durum olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamızda FMF nedeni ile iş değişikliği yapan hastaların presenteeisminde istatistiksel olarak anlamlı bir ($p<0.01$) artış saptanmıştır. İş değişikliği yapan hastaların atakları daha şiddetli geçirmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

6. SONUÇ

FMF hastaları hastalıkları nedeni ile hem sosyal hayattan geri kalmakta hem de hastalarda iş gücü kaybı olmaktadır. Atak sıklığı ve şiddeti arttıkça iş gücü kaybı artmaktadır. FMF hastalarında iş gücü kaybını önlemek için hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Shohat, M. and G.J. Halpern, *Familial Mediterranean fever—a review*. Genetics in Medicine, 2011. **13**(6): p. 487.
2. Langevitz, P., et al., *Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever*. J Rheumatol, 1994. **21**(9): p. 1708-9.
3. Tamir, N., et al., *Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics*. Am J Med Genet, 1999. **87**(1): p. 30-5.
4. Dinc, A., *Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men*. Clin Exp Rheumatol, 2000. **18**: p. 292.
5. Sohar, E., et al., *Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature*. Am J Med, 1967. **43**(2): p. 227-53.
6. Soriano, A. and E. Pras, *Familial Mediterranean fever: genetic update*. Isr Med Assoc J, 2014. **16**(5): p. 274-6.
7. Stehlik, C. and J.C. Reed, *The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation*. Journal of Experimental Medicine, 2004. **200**(5): p. 551-558.
8. Bodar, E., et al., *Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra)*. Neth J Med, 2009. **67**(9): p. 302-5.
9. Martinon, F., K. Burns, and J. Tschopp, *The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-β*. Molecular cell, 2002. **10**(2): p. 417-426.
10. Liepinsh, E., et al., *The death-domain fold of the ASC PYRIN domain, presenting a basis for PYRIN/PYRIN recognition*. Journal of molecular biology, 2003. **332**(5): p. 1155-1163.
11. Richards, N., et al., *Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis*. Journal of Biological Chemistry, 2001. **276**(42): p. 39320-39329.
12. Livnehneh, A., et al. *The changing face of familial Mediterranean fever*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1996. Elsevier.
13. Sarı, İ., M. Birlik, and T. Kasifoğlu, *Familial Mediterranean fever: an updated review*. European journal of rheumatology, 2014. **1**(1): p. 21.
14. Yalçinkaya, F., et al., *Distribution of MEFV mutations and phenotype genotype analysis in Turkish patients with FMF: a nationwide study*. Clin Exp Rheumatol, 2002. **20**(Suppl 26): p. s90.
15. Yilmaz, E., 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): p. 553.
16. Shinar, Y., et al., *Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever*. The Journal of rheumatology, 2000. **27**(7): p. 1703-1707.
17. Sohar, E., et al., *Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature*. The American journal of medicine, 1967. **43**(2): p. 227-253.

18. Armenian, H., *Genetic and environmental factors in the aetiology of familial paroxysmal polyserositis. An analysis of 150 cases from Lebanon*. Tropical and geographical medicine, 1982. **34**(2): p. 183-187.
19. Kasifoglu, T., D.Ü. Cansu, and C. Korkmaz, *Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever*. Internal Medicine, 2009. **48**(7): p. 523-526.
20. Turkish, F., *Familial mediterranean fever (FMF) in Turkey*. Medicine, 2005. **84**(1): p. 1-11.
21. Garcia-Gonzalez, A. and M.H. Weisman. *The arthritis of familial Mediterranean fever*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1992. Elsevier.
22. Drenth, J.P. and J.W. Van Der Meer, *Hereditary periodic fever*. New England journal of medicine, 2001. **345**(24): p. 1748-1757.
23. Yildirim Cetin, G., et al., *Evaluation of the mean platelet volume and red cell distribution width in FMF: are they related to subclinical inflammation or not?* International journal of chronic diseases, 2014. **2014**.
24. Haznedaroglu, S., et al., *Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever*. Clinical and experimental rheumatology, 2005. **23**(4): p. S.
25. Kasifoglu, T., et al., *Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study*. Rheumatology, 2013. **53**(4): p. 741-745.
26. Fietta, P., *Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes*. Acta Bio Medica Atenei Parmensis, 2004. **75**(2): p. 92-99.
27. 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): p. 92-97.
28. Livneh, A., et al., *Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(10): p. 1879-85.
29. Goldfinger, S.E., *Colchicine for familial Mediterranean fever*. N Engl J Med, 1972. **287**(25): p. 1302.
30. Lidar, M., et al. *Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2004. Elsevier.
31. Shelanski, M.L. and E.W. Taylor, *Properties of the protein subunit of central-pair and outer-doublet microtubules of sea urchin flagella*. The Journal of cell biology, 1968. **38**(2): p. 304-315.
32. Livneh, A., et al., *Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever*. Arthritis & Rheumatism, 1994. **37**(12): p. 1804-1811.
33. Zemer, D., et al., *A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever*. New England Journal of Medicine, 1974. **291**(18): p. 932-934.
34. Niel, E. and J.-M. Scherrmann, *Colchicine today*. Joint Bone Spine, 2006. **73**(6): p. 672-678.
35. Mitroulis, I., P. Skendros, and K. Ritis, *Targeting IL-1 β in disease; the expanding role of NLRP3 inflammasome*. European journal of internal medicine, 2010. **21**(3): p. 157-163.
36. Bilgen, S.A., et al., *Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were*

- resistant to colchicine treatment*. JCR: Journal of Clinical Rheumatology, 2011. **17**(7): p. 358-362.
37. Skevington, S.M., M. Lotfy, and K.A. O'Connell, *The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group*. Quality of life Research, 2004. **13**(2): p. 299-310.
 38. Sahin, S., et al., *Assesment life quality of familial Mediterranean fever patients by short form-36 and its relationship with disease parameters*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013. **17**(7): p. 958-63.
 39. Reilly, M.C., A.S. Zbrozek, and E.M. Dukes, *The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument*. Pharmacoeconomics, 1993. **4**(5): p. 353-365.
 40. Ekblom-Kullberg, S., et al., *Education, employment, absenteeism, and work disability in women with systemic lupus erythematosus*. Scandinavian journal of rheumatology, 2015. **44**(2): p. 157-162.
 41. Mustonen, A., et al., *How much of the productivity losses among psoriasis patients are due to psoriasis*. BMC health services research, 2015. **15**(1): p. 87.
 42. Mumcu, G., et al., *The assessment of work productivity and activity impairment in Behçet's disease*. Turkish journal of medical sciences, 2017. **47**(2): p. 535-541.
 43. Tu, L., et al., *Costs and work limitation of patients with ankylosing spondylitis in China*. Clinical and experimental rheumatology, 2014. **32**(5): p. 661-666.
 44. Sruamsiri, R., et al., *Productivity loss of Japanese patients with rheumatoid arthritis—A cross-sectional survey*. Modern rheumatology, 2018. **28**(3): p. 482-489.
 45. Babaoglu, H., et al., *On demand use of anakinra for attacks of familial Mediterranean fever (FMF)*. Clinical rheumatology, 2018: p. 1-5.
 46. Zand, A., et al., *Presenteeism in inflammatory bowel diseases: a hidden problem with significant economic impact*. Inflammatory bowel diseases, 2015. **21**(7): p. 1623-1630.
 47. Ben-Chetrit, E. and I. Touitou, *Familial Mediterranean fever in the world*. Arthritis Care & Research, 2009. **61**(10): p. 1447-1453.
 48. Kisacik, B., et al., *Is familial Mediterranean fever (FMF) common in patients with negative appendectomy?* Modern rheumatology, 2013. **23**(2): p. 330-333.
 49. Lidar, M., et al., *Appendectomy in familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings*. Clinical & Experimental Rheumatology, 2008. **26**(4): p. 568.
 50. Zemer, D., et al., *Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever*. New England Journal of Medicine, 1986. **314**(16): p. 1001-1005.
 51. Duruozy, M.T., et al., *Fatigue in familial Mediterranean fever and its relations with other clinical parameters*. Rheumatology international, 2018. **38**(1): p. 75-81.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : ERDEM SÜTİÇEN

Doğum Yeri ve Tarihi: 30.07.1990 / SELÇUKLU

Eğitimi:

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ (2008-2014)

KARATAY SÜLEYMAN DEMİREL MİLLİ PİYANGO ANADOLU LİSESİ
(2004-2008)

Yabancı Dili: İNGİLİZCE

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar :

Bilimsel Etkinlikleri:

Erdem Sütüçen, Hacı Hasan Yeter, Berfu Korucu, Ülver Boztepe Derici.
PATOLOJİK TANISI “FSGS” OLARAK RAPORLANAN “ALPORT
SENDROMU”VAKASI