

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

YETİŞKİN AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA
SOLUNUM KAS KUVVETİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
İNCELENMESİ

FZT. BİLAL TUNCEL
ORCID ID: 0000-0001-6991-567X
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ DENİZ BAYRAKTAR

2023-İZMİR

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

YETİŞKİN AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA
SOLUNUM KAS KUVVETİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
İNCELENMESİ

FZT. BİLAL TUNCEL
ORCID ID: 0000-0001-6991-567X
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ DENİZ BAYRAKTAR

2023-İZMİR

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Programında yürütülmüş olan “Yetişkin Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Solunum Kas Kuvveti ve İlişkili Faktörlerin İncelenmesi” isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/04/2023

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Deniz BAYRAKTAR
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Turhan KAHRAMAN
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Mustafa ÖZMEN
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Sevtap GÜNAY UÇURUM
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Gülşah BARĞI
İzmir Demokrasi Üniversitesi

ONAY: Bu yüksek lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Hatice YILDIRIM SARI

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır. Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

28/04/2023

Bilal TUNCEL

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, "Yetişkin Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Solunum Kas Kuvveti ve İlişkili Faktörlerin İncelenmesi" başlıklı çalışmamın Tez Danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Deniz BAYRAKTAR danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve İzmir Katip elebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

28/04/2023

Bilal TUNCEL

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimimin her aşamasında yanımda olan, akademik bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, hiçbir konuda yardım ve desteğini esirgemeyen, fikirleri ve insani kişiliği ile bana yol gösteren değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Deniz BAYRAKTAR'a,

Yüksek lisans çalışmalarımın yapılabilmesi için gerekli izin ve destekleri sağlayan İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölüm Başkanı Prof. Dr. Derya ÖZER KAYA ve akademik gelişimime katkı veren Doç. Dr. Sevtap GÜNAY UÇURUM, Doç. Dr. İlknur NAZ GÜRŞAN, Doç. Dr. Turhan KAHRAMAN ve Dr. Öğr. Üyesi Umut Ziya KOÇAK hocalarıma,

Tezimin planlanması aşamasından itibaren, hastaların koordinasyonu, verilerin toplanması ve tezimle ilgili tüm süreçlerde her zaman destek olan Prof. Dr. Servet AKAR, Uzm. Dr. Sercan GÜCENMEZ ve Arş. Gör. Dr. Fzt. Devrim Can SARAÇ hocalarıma,

Çalışmamdaki emekleri yadsınamaz Fzt. İsrail İNANÇ kardeşime ve İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bölümü'nün değerli çalışanlarına,

Çalışmam sırasında küçük veya büyük yardımını esirgemeyen herkese teşekkür ederim.

Fzt. Bilal TUNCEL

ÖZET

YETİŞKİN AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SOLUNUM KAS KUVVETİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Fzt. Bilal TUNCEL

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Programı, İzmir-2023

Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) hastalarında solunum problemleri sıklıkla bildirilmektedir. Ancak, bu hastalarda solunum kas kuvveti ile ilgili sınırlı kanıt bulunmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı FMF'li yetişkin hastalarda solunum kas kuvveti ve olası ilişkili faktörleri araştırmaktır.

Yöntemler: Solunum fonksiyon testleri (zorlu vital kapasite, FVC), 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, FEV₁) ve FEV₁/FVC ile inspiratuar kas kuvveti (PI_{max}) ve ekspiratuar (PE_{max}) kas kuvveti taşınabilir bir spirometri kullanılarak değerlendirildi. Dispne, öksürük, balgam ve göğüs yan ağrısına bağlı semptom öyküsü sorgulandı. Ek olarak, dispne şiddeti, yorgunluk şiddeti ve hastalıkla ilişkili yaşam kalitesi hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 34,8±11,6 yıl olan ve ataksız dönemde bulunan 44 FMF hastası (24 erkek) dahil edildi. Solunum parametrelerinin ortalama değerleri genel olarak beklenen değerlerin %80'inden yüksekti, ancak hastaların yarısından fazlasının (%59) PE_{max} değerleri beklenen değerlerin <%80'inin altındaydı. Dispne öyküsü olan hastalarda daha düşük PI_{max} değerleri tespit edildi (p=0,037), öksürük öyküsü olan hastalarda daha düşük PE_{max} değerleri saptandı (p=0,006). Solunum parametreleri ile diğer değişkenler arasında ilişki saptanamadı.

Sonuç: Sonuçlarımıza göre FMF'li hastalarda solunum kas kuvveti etkilenmiş gibi görünmemektedir. Bununla birlikte, dispne ve/veya öksürük öyküsü olan hastalarda olası solunum kası zayıflığını belirlemek açısından solunum kas kuvvetinin değerlendirilmesi önemli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Otoinflamatuvar hastalık, dispne, öksürük

ABSTRACT

INVESTIGATING RESPIRATORY MUSCLE STRENGTH AND RELATED FACTORS IN ADULT PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Bilal TUNCEL, PT

Izmir Katip Celebi University, Institute of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Master of Science Program, Izmir-2023

Background: Respiratory problems are commonly reported in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF). However, limited data is available regarding the status of respiratory muscle strength of these patients. Therefore, the aim of the present study was to investigate respiratory muscle strength and possible related factors in adult patients with FMF.

Methods: Respiratory function tests (forced vital capacity, FVC), forced expiratory volume in 1st second, FEV1) and FEV1/FVC, along with inspiratory muscle strength (P_Imax) and expiratory muscle strength (P_Emax) were evaluated using a portable spirometry. The history of symptoms related to dyspnea, cough, sputum, and side chest pain was questioned. Additionally, dyspnea severity, fatigue severity, and disease-related quality of life were evaluated by patient reported outcome measures.

Results: Forty-four patients with FMF (24 male) who were in the attack-free period and with a mean age of 34.8 ± 11.6 years were included in the study. The mean values of respiratory parameters were $>80\%$ of predicted values in general, however, more than half (59%) of the patients had a P_Emax $<80\%$ of the predicted value. Patients with a history of dyspnea had lower P_Imax values ($p=0.037$), while patients with a history of cough presented lower P_Emax values ($p=0.006$). No relationships were determined between respiratory parameters and other variables.

Conclusion: According to our results, the respiratory muscle strength does not seem to be affected in patients with FMF. However, evaluation of respiratory muscle strength may be important to identify possible respiratory muscle weakness in patients with a history of dyspnea and/or cough.

Keywords: Autoinflammatory disease, dyspnea, cough

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı	2
1.3. Araştırmanın Soruları	2
1.4. Araştırmanın Hipotezleri	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Genetik ve Patogenez	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Tanı	4
2.4. Tedavi	5
2.5. Klinik Özellikler	7
2.6. FMF ve Solunum Sistemi Etkilenimi	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. Araştırmanın Tipi	12
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	12
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	12
3.4. Veri Toplama Araçları	13
3.5. Değerlendirme Prosedürü	15
3.6. Araştırma Planı ve Takvimi	16
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi	16
3.8. Etik Kurul Onayı	17

4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	27
7. KAYNAKLAR	28
8. EKLER	34

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA: Amiloid A

ATS: Amerikan Göğüs Cemiyeti/American Thoracic Society

COX-2: Siklooksijenaz-2/Cyclooxygenase-2

CRP: C-reaktif Protein

DMARD: Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç/Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı/Erythrocyte Sedimentation Rate

FEV₁: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim/ Forced Expiratory Volume in 1st Second

FMF: Ailesel Akdeniz Ateşi/Familial Mediterranean Fever

FVC: Zorlu Vital Kapasite/Forced Vital Capacity

IQR: Çeyrekler Arası Aralık/Interquartile Range

IL-1 β : Interlökin-1 beta

IL-18: Interlökin-18

kg: Kilogram

l: Litre

MEFV: Akdeniz Ateşi Geni/Mediterranean Fever Gene

mg: Miligram

min: Minimum

maks: Maksimum

mMRC: Modifiye Medical Research Council

n= Sayı

PE_{max}: Maksimum Ekspiratuar Basınç/Maximum Expiratory Pressure

PI_{max}: Maksimum Inspiratuar Basınç/Maximum Inspiratory Pressure

SAA: Serum Amiloid A protein

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

%: Yüzde

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Solunum Kaslarının Kuvvetinin Değerlendirilmesi	13
Resim 2. Solunum Fonksiyon Testlerinin Uygulanması	14

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tel Hashomer FMF Tanı Kriterleri	4
Tablo 2. Hastaların Fiziksel ve Demografik Özellikleri	18
Tablo 3. Hastaların Hastalıkla İlişkili Özellikleri	19
Tablo 4. Hastaların Dispne Şiddeti, Yorgunluk Şiddeti ve Hastalıkla İlgili Yaşam Kalitesine İlişkin Sonuçları	19
Tablo 5. Hastaların Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları ve Solunum Kaslarının Kuvveti	20
Tablo 6. Hastaların Solunum Sistemine İlişkin Semptomları	21
Tablo 7. Cinsiyet, Solunum Semptom Öyküsü ve Sigara Kullanma Öyküsünün Solunum Parametreleri Üzerine Etkisi	22
Tablo 8. Solunum Parametreleri ile Hastalıkla İlişkili Özellikler, Dispne Şiddeti, Yorgunluk Şiddeti ve Hastalıkla İlgili Yaşam Kalitesi Arasındaki Korelasyonlar	23

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Ailesel Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever, FMF), en sık görülen otozomal resesif otoinflamatuar hastalıktır (1,2). Özellikle Akdeniz havzası ve Orta Doğu kökenli kişilerde (Türkler, Araplar, Yahudiler gibi) yaygın olarak görülen FMF, genellikle çocukluk çağında başlar ve ateş, organları saran seröz zarların inflamasyonuna bağlı viseral ağrı, artrit/artralji veya erizipel benzeri deri bulgularıyla karakterize tekrarlayan ataklar ile seyreder (1,2). Hastalar genellikle ataklar arasında semptomsuz kabul edilir. Ancak geçmiş araştırmalardan elde edilen sonuçlar ataklar arası dönemde bile subklinik inflamasyon ve kronik hastalık sürecine bağlı olarak hastaların günlük yaşam aktivitelerinin, fonksiyonel kapasitelerinin ve yaşam kalitelerinin olumsuz etkilenebileceğini göstermektedir (3-7).

FMF hastaları seröz zarların inflamasyonuna bağlı olarak farklı sistemleri içeren şikayetlere sahip olabilir. Bu kapsamda solunum sistemini ilgilendiren durumlar içinde en yaygın görüleni plevranın inflamasyonunu tanımlayan plörittir (8). Solunum bulguları inspirasyonla artan tek taraflı göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hızlı/sığ nefes alma ile karakterizedir (8). FMF hastalarında pulmoner amiloidoz seyrek görülür ve genelde subklinik seyreder (8). Bununla birlikte, FMF tanılı bazı hastalarda amiloidoza bağlı pulmoner fonksiyon kayıpları görülebildiği bildirilmiştir (9,10). FMF'e bağlı görülen pulmoner vaskülit ve tromboemboliler de pulmoner etkilenime neden olabilen diğer durumlardır (8).

Yetişkin FMF hastalarının ataksız dönemlerde bile sağlıklı yaşlılarına göre daha düşük periferik kas kuvvetine sahip oldukları ve kas kuvvetindeki bu azalmanın kronik hastalığa bağlı gelişen inaktif yaşam stili ve atak sıklığı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (11). Ancak ataklar sırasında solunum bulgularının sık görüldüğü ve farklı pulmoner yapıların primer ya da sekonder tutulabildiği FMF hastalarında, solunum etkileniminin önemli bir belirleyicisi olan solunum kaslarının kuvvetinin değerlendirildiği kapsamlı bir araştırmaya rastlanmamıştır.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın amacı, ataksız dönemdeki yetişkin FMF hastalarının solunum kaslarının kuvvetini incelemek ve solunum kas kuvveti ile ilişkili olabilecek faktörleri belirlemektir.

1.3. Araştırmanın Soruları

- Ataksız dönemdeki yetişkin FMF hastalarının solunum kaslarının kuvveti beklenen değerlere göre farklılık göstermekte midir?

- Yetişkin FMF hastalarının solunum kaslarının kuvveti üzerine cinsiyet, solunum semptom öyküsü ve sigara kullanma öyküsünün bir etkisi var mıdır?

- Yetişkin FMF hastalarının solunum kaslarının kuvveti ile ilişkili olabilecek faktörler nelerdir?

1.4. Araştırmanın Hipotezleri

- **H₁**= Ataksız dönemdeki yetişkin FMF hastalarının solunum kaslarının kuvveti beklenen değerlere göre azalmıştır.

- **H₂**= Yetişkin FMF hastalarının solunum kaslarının kuvveti cinsiyetlere göre farklılık göstermez.

- **H₃**= Yetişkin FMF hastalarında solunum semptom öyküsünün solunum kaslarının kuvveti üzerine negatif bir etkisi bulunmaktadır.

- **H₄**= Yetişkin FMF hastalarında sigara kullanma öyküsünün solunum kaslarının kuvveti üzerine negatif bir etkisi bulunmaktadır.

- **H₅**= Yetişkin FMF hastalarının solunum kaslarının kuvveti ile dispne şiddeti arasında negatif bir ilişki bulunmaktadır.

- **H₆**= Yetişkin FMF hastalarında solunum kaslarının kuvveti ile yorgunluk arasında negatif bir ilişki bulunmaktadır.

- **H₇**= Yetişkin FMF hastalarında solunum kaslarının kuvveti ile hastalıkla ilgili yaşam kalitesi arasında negatif bir ilişki bulunmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genetik ve Patogenez

FMF genellikle 16. kromozom üzerinde bulunan Akdeniz ateşi genindeki (Mediterranean fever gene, MEFV) mutasyonlardan kaynaklanır (12). MEFV geni hem sitoplazma hem de çekirdekte birkaç izoform şeklinde bulunan 781 amino asidi içeren pirin isimli bir proteini kodlar (13). Pirin aktive edildiğinde diğer hücresel proteinler ile 'pirin inflamazom' adı verilen ve kaspaz-1'i uyararak proinflamatuvar interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-18 (IL-18) salgılanmasını sağlayan makromoleküler yapıyı oluşturur (14,15). Pirin inflamazomun aktive olmasıyla FMF hastalığında tipik olarak gözlenen febril inflamatuvar ataklar ortaya çıkar (16,17). Pirin proteininin genellikle granülositler, sitokinle aktive olmuş monositler, dentritik hücreler ve sinovyal/seröz fibroblastlarda eksprese olması FMF'teki tipik organ tutulumlarını açıklar (14).

MEFV geni ile ilgili bugüne kadar 370'den fazla varyant tanımlanmıştır. Patolojik varyantların çoğu kaspaz-1 aktivasyonundan sorumlu 10. ekson üzerinde bulunur. En yaygın MEFV varyantı endemik alanlarda gözlenen M694V olarak karşımıza çıkar. Diğer yaygın saptanan varyantlar M694I, V726A ve M680I olarak bildirilmiştir (18,19). Bu varyantların daha şiddetli hastalık ile ilişkili olduğu saptanmıştır (20). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 1719 Türk FMF hastası incelenmiş ve en yüksek mutasyon %24 oranıyla M694V homozigot olarak bildirilmiştir (19). FMF otozomal çekinik bir paternde kalıtılsa da hastaların yaklaşık %30'unda tek patojenik varyant olduğu tespit edilmiştir (21).

2.2. Epidemiyoloji

FMF, Doğu Akdeniz bölgesinden köken alan Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler gibi toplumlarda yaygın olarak görülmektedir. Bununla birlikte, özellikle göçlere bağlı olarak son 20 yılda Avrupa, Kuzey Amerika ve Japonya'dan birçok FMF hastası bildirilmiştir (22,23). Hastalığın prevalansı ve nüfus büyüklüğü göz önüne alındığında Türkiye en fazla FMF hastasına sahip ülkedir. Hasta sayısı açısından, Türkiye'yi İsrail ve Ermenistan izlemektedir (22).

2.3. Tanı

FMF tanısı hasta öyküsü, inflamatuvar belirteçler ve genetik testleme ile konulmaktadır. FMF tanısı açısından klinik belirtilere, aile öyküsüne ve kolşisin cevabına dayanan Tel Hashomer kriterleri (Tablo 1), Livneh kriterleri ve Türk Pediatrik FMF kriterleri gibi kriter setleri önerilmiştir (24-26). FMF'in endemik olduğu ülkelerde FMF tanısı konulabilmesi için klinik kriterlerin yeterli olduğu belirtilmiştir (22).

Tablo 1. Tel Hashomer FMF Tanı Kriterleri

Majör Kriterler
Serözit (peritonit, sinovit veya plörit) ile seyreden tekrarlayan ateş atakları
Predispozan bir hastalık olmadan amiloid A (AA) tipi amiloidoz
Düzenli kolşisin tedavisine anlamlı yanıt
Minör Kriterler
Tekrarlayan ateş atakları
Erizipel benzeri eritem
Birinci derece akrabalarda FMF öyküsü

Tanı açısından en az 2 majör veya 1 majör+2 minör kriterin sağlanması gerekmektedir.

FMF'de en değerli tanı aracı hastanın önceki ve mevcut belirtilerini, etnik kökenini ve aile öyküsünü sorgulayan uygun bir hasta hikayesinin elde edilmesidir (27). MEFV geninin moleküler klonlaması sayesinde genetik testleme tanıya yardımcı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Eurofever/PRINTO grubu genetik test sonuçlarıyla birlikte 1-3 gün süren ataklar, artrit, karın ve göğüs ağrısı gibi klinik kriterleri bir araya getiren bir sınıflama kriteri önermişlerdir (28). Bu sınıflandırma kriterine göre bialel patojenik varyantları taşıyan ve bir adet klinik bulguya sahip hastalar FMF olarak sınıflanır. Eğer patojenik varyantlar sadece tek alelde taşıyorsa, hastanın FMF olarak sınıflandırılabilmesi için iki veya daha fazla klinik belirtiyeye sahip olması istenir (28).

Yaygın olarak kullanılan inflamatuvar belirteçler lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-reaktif protein (CRP),

serum amiloid A protein (SAA) ve fibrinojendir. Bu belirteçler ataklar sırasında artarken, ataklar arasında normal değerlerine dönerler. SAA plazmada eser miktarda (<3 mg/l) bulunurken inflamatuvar uyarıya yanıt olarak seviyesi 24 saat içerisinde 1000 katına çıkabilir (29). SAA konsantrasyonlarının uzun süreli yükselmesi AA amiloidoz gelişimi açısından önemlidir (3).

2.4. Tedavi

FMF açısından tedavi hedefleri yaşam kalitesini artırmak, atakların süresini/şiddetini/sıklığını azaltmak, uzun dönemde hasarı önlemek ve kronik/subklinik inflamasyonu en aza indirmek şeklindedir. Hastalık tabloları kişiye özgü olduğundan ve büyük bir çeşitlilik gösterdiğinden ataklar ve inflamatuvar belirteçler izlenerek tedavi kişiselleştirilmelidir (30). Bu kapsamda FMF tedavisi üç bölüme ayrılabilir:

- AA amiloidozun ve atakların profilaksisi,
- Akut atakların yönetimi,
- Komorbid durumların ve komplikasyonların yönetimi

Kolşisin profilaksisi öncesi FMF hastalarının yarısından fazlasının amiloidoz nedeniyle yaşamını kaybettiği bilinmektedir (24, 31). Bununla birlikte, günümüzde büyük serilerden gelen kanıtlara göre AA amiloidozu halen FMF hastalarının %10'u kadarını etkileyebilecek önemli bir problemdir (32). Kolşisin terapisine uyan hastalarda uzun dönemde ataklar tam olarak kontrol edilemese de amiloidoz riski %1'den az olarak bildirilmiştir (31). Bu nedenle, çok ciddi bir yan etki olmadığı takdirde tüm FMF hastalarında yaşam boyu kolşisin profilaksisi önerilir. Kolşisinin en yaygın yan etkileri diyare, transaminaz enzimlerinin yükselmesi, lökopeni ve nöromüsküler toksisitedir (27).

FMF hastalarının yaklaşık %5-10'u kolşisine cevap vermez ve ek tedaviye ihtiyaç duyar (33). En az 3-5 yıl tam remisyonda olan, normal akut faz reaktanları seviyelerine sahip, AA amiloidoz riski düşük ve takiplerine düzenli gelen heterozigot hastalarda kolşisin kesilebilir (34,35). Bununla birlikte, çoğu hekim ömür boyu kolşisin profilaksisini tercih edebilir.

Kolşisin direnci hakkında net bir fikir birliği olmamasına karşın, maksimal tolere edilen kolşisinin düzenli kullanılmasına rağmen aylık atak geçiren veya inflamasyon belirteçleri sürekli olarak yüksek olan hastalar kolşisin dirençli olarak tanımlanır (36). Kolşisin dirençli ve kolşisin intolerant hastalar biyolojik tedavi açısından adaydır. Bununla birlikte, bu hastalarda ne zaman biyolojik tedaviye başlanması gerektiği ile ilgili bir kılavuz bulunmamaktadır. Bu nedenle, FMF hastalarında biyolojik ajanlar başlanmadan önce hastanın yaşam kalitesi, iş ile ilgili durumları, kronik inflamasyon varlığı ve ilaç maliyetlerinin sigorta tarafından karşılanıp karşılanmayacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Dahası, atakları taklit edebilecek durumlar, komorbiditeler, potansiyel atak başlatıcılar, malabsorbsiyon ve tedavi uyumu dikkatlice incelenmelidir (37,38). Atakları doğrulamak ve atakla ilişkili faktörleri belirlemek açısından biyolojik ajanlar öncesi 3-6 ay gözlem yapılması önerilmektedir (39). FMF’te anakinra, canakinumab ve rilonacept olmak üzere IL-1 antagonisti üç biyolojik ajan kullanılmaktadır. Tüm IL-1 antagonistleri atak sayılarını azaltma ve yaşam kalitesini artırma açısından güvenli bir şekilde kullanılabilir (39,40). Eşlik eden artrit ve/veya myalji varlığında hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD), eklem içi steroid enjeksiyonları ve glikokortikosteroidler kullanılabilir (27).

Eğer hastalığa erken tanı konulur ve komplikasyonlar gelişmeden kontrol altına alınırsa FMF mükemmel bir prognoza sahiptir. Klinik olarak FMF tanısını takiben kolşisin hemen başlanmalıdır. Kolşisin yanıtı, toksisite ve tedavi uyumu her 3-6 ayda bir izlenmelidir. Atakların devamlılığı ve subklinik inflamasyon hastalık aktivitesini temsil ettiğinden kolşisin dozunun artırılması gerektiğini işaret eder (36). Hastalık aktivitesinin takibinde günlük tutma veya fiziksel aktivite seviyesinin giyilebilir cihazlarla takip edilmesi yöntemlerinin kullanılabilirliğine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (41). Ciddi yan etkiler genellikle kolşisin-dirençli veya kolşisine uyumsuz ve tanısı gecikmiş hastalarda ortaya çıkar (27). Kontrol altına alınamayan hastalık durumunda hasar sıklıkla kas iskelet sistemi, üreme sistemi ve endokrin sistemde görülür. Bu durum büyüme geriliği, ergenliğe girişte gecikme, amenore, kısırılık, proteinüri, AA amiloidoz, böbrek yetmezliği, seröz skarlaşma/yapışıklıklar, muskuloskeletal ağrı, eklem deformitesi ve osteoporozu neden olabilir (42). Bunlara

ek olarak FMF hastalarında uyku kalitesinde kötüleşme, anksiyete, depresyon ve yorgunluk da bildirilmiştir (43,44).

Kolşisin cevabını, inflamatuvar aktiviteyi ve proteinüriyi değerlendirmek açısından her 3-6 ayda bir tam kan sayımı, karaciğer enzimleri/kreatin/CRP/SAA seviyelerinin incelenmesi ve idrar analizi önerilmektedir (36). İdrarda 24 saatte 0,5 gramdan fazla protein saptanması durumunda AA amiloidozu dışlamak için böbrek biyopsisi önerilir (45).

2.5. Klinik Özellikler

FMF kısa süreli ve kendiliğinden 1-3 gün içerisinde çözümlenen tekrarlayan ataklar ile karakterizedir. FMF'in iyi bilinen belirgin özellikleri ateş, serözit, artrit ve erizipel benzeri eritemdir (24). FMF atakları genellikle erken çocukluk çağında başlar ve hastaların yaklaşık %80-90'ı 20 yaşından önce semptom gösterir (24). Kırk yaşından sonra başlangıç semptomlarının görülmesi nadirdir ve sıklıkla hafif hastalık seyri ile karakterizedir (46). FMF hastaları genellikle atağı tetikleyen faktörleri (duygusal stres, soğuğa maruziyet, menstrüasyon vb.) tanımlayabilir (47,48). Hastaların yaklaşık %50'sinde atak öncesinde iştah kaybı, huzursuzluk ve ekstremitelerde hissizlik tanımlanmıştır (49).

FMF belirtilerinin sıklığı incelenen yaş aralığı, bölge ve etnik gruplara göre çalışmalar arasında değişiklik gösterse de ateş ve peritonit tüm yaş grupları ve etnik kökenler açısından en sık (hastaların \geq %90'ında) bildirilen belirtidir (20, 22). FMF ilişkili ateş genellikle ani başlar, saatler içinde pik yapar ve aynı gün içerisinde kendiliğinden çözümlenir (27).

Seröz zarların inflamasyonuna bağlı belirtilerden en fazla görüleni tipik ileus tablosuna benzeyen peritoneal ataklardır. Bu ataklar lokalize başlar ve tüm abdomeni etkileyecek şekilde hızlıca yayılır. Bu ağrı bazen akut cerrahi gerektiren ağrılar ile karıştırılmakta (örn; apandisit) ve gereksiz cerrahilerin yapılmasına neden olabilmektedir (50). Genellikle tüm bulgu ve belirtiler 24-72 saat içerisinde sekel bırakmadan çözümlenmekle birlikte, nadir de olsa peritoneal yapışıklıklar bildirilmiştir (51). Seröz zarlarla ilgili görülen diğer problemler plörit ve perikardittir.

Hastaların yarısından fazlasını etkileyen artrit, ateş ve seröziti takiben FMF'in en yaygın üçüncü belirtisidir. Eklemleri ilgilendiren ataklar ani başlangıçlıdır ve akut artrit tablosuna uymaktadır. Bu ataklar genellikle alt ekstremitelerin bir veya iki büyük eklemine içerir ve ateşle birlikte görülebilir. Bu durum septik artrit ile karıştırılabilir fakat FMF ilişkili artritte efüzyonda mikroorganizmaya rastlanmaz. Belirtiler 1-3 gün içerisinde pik yapar ve bir hafta içerisinde kendiliğinden çözülür. Uzamış artrit hastaların %5'inden azında görülür. FMF hastalarının yaklaşık %10'unda kronik sakroiliit varlığı bildirilmiştir (52).

FMF hastalarında, özellikle M694V taşıyıcılarında, kaslar ile ilgili şikayetler yaygındır. En çok bildirilen ağrı alt bacak kaslarında görülen ve fiziksel eforla tetiklenen bacak ağrısıdır. Kas ağrısı varlığı şiddetli hastalık ve ısrarcı inflamasyonla ilişkili bulunmuştur (53,54). Kaslar ile ilişkili en ciddi belirti ateş ve şiddetli myaljinin birlikte görüldüğü ve şikayetlerin 10 haftaya varan sürelerle yayılabildiği uzamış febril myaljidir. Uzamış febril myalji hastalığının temel tedavisini oluşturan kolşisine dirençlidir ve düzenli kolşisin kullanımına rağmen ortaya çıkabilir (55).

Cilt bulguları sıklıkla uzun seyahatler/yürüyüşler sonrası çoğunlukla bacaklarda, ayak bileği çevresinde veya ayağın dorsumunda ortaya çıkan yamalı kızarıklıklar (erizepel benzeri eritem) veya ağrılı purpuralar şeklindedir.

Bu belirtilere ek olarak, FMF hastalarında birçok farklı vasküler, nörolojik, trombotik, oküler ve kohlear bozukluk tanımlanmış olmasına rağmen, bu durumların FMF ile patojenik ilişkileri tam olarak tanımlanamadığından, rastlantısal belirtiler oldukları düşünülmektedir (56).

FMF ataklarla karakterize inflamatuvar bir hastalık olarak düşünülse de hastaların önemli bir kısmında kronik devam eden inflamasyon bulunmaktadır. Kronik inflamasyon açısından risk faktörleri erkek cinsiyet, M694V homozigotluğu, kas iskelet sistemine ilişkin ataklar, kolşisin direnci ve inflamatuvar komorbiditeler olarak belirlenmiştir (57).

2.6. FMF ve Solunum Sistemi Etkilenimi

2.6.1. Plörit ve Perikardit

Plevranın inflamasyonu, plöritik göğüs ağrısı ve ateşle kendini gösterir ve diğer bölgelerdeki ataklara benzer özellikler gösterir. Hastaların yarısından azı ani başlangıçlı unilateral plörit atakları deneyimleyebilir ve bu ataklar tek başına veya peritonit ve ateş ile birlikte görülebilir. Fizik muayene ve göğüs radyografisi genellikle normal olmasına rağmen, atak tarafında kosto-frenik açı körleşebilir ve tekrarlayan ataklar plevral kalınlaşma ve adezyonlarla sonuçlanabilir (24,58). Ülkemizde 2838 FMF hastasını içeren bir çalışmada plörit prevalansı %31,2 olarak bildirilmiştir (59).

Göğüs ağrısı ataklarının küçük bir kısmı plörit yerine perikardit nedeniyle oluşabilir (60). Bununla birlikte, perikardit hastaların %1-2'sinde gözlemlenen nadir bir durumdur (59). Bazı nadir durumlarda perikardit FMF'in tek belirtisi olabilir ve idiyopatik perikardit ile karıştırılabilir (61,62).

2.6.2. Tekrarlı Pnömoni

FMF ile ilgili problemler genellikle nötrofillere atfedilse de FMF hastalarında normal lökosit fonksiyonunun bozulması veya enfeksiyona yatkınlık bildirilmemiştir (24,63,64). Bununla birlikte, plevral inflamasyon tekrarlı olduğunda yanlılıkla pnömoni tanısı olarak değerlendirilebilmektedir. Yanlış pnömoni tanısı plevral inflamasyona eşlik eden atelektaziden de kaynaklanabilir (65-67). Göğüs atakları FMF'in tek belirtisi olduğunda FMF tanısı yıllarca ertelenebilir. Bu süre zarfında hastalar kolşisin kullanmadan gereksiz yere antibiyotik tedavisi alabilirler. Bu durum hem hastaların antibiyotiklerin gereksiz toksik etkilerine maruz kalmalarına hem de amiloidoz açısından takiplerinin aksamasına neden olabilir.

2.6.3. Amiloidoz ve Göğüs Tutulumu

AA amiloidoz çoğunlukla tedavi edilmeyen FMF hastalarında birçok organı etkileyebilen bir bulgu olmasına karşın, organ bozukluğu açısından genellikle yalnızca böbrekleri ilgilendirmektedir (24,68). Son dönem böbrek hastalığına sahip FMF hastalarında hemodiyaliz ve böbrek transplantasyonuna bağlı ömrün uzaması

amiloidozun diğer organlarda birikmesine yol açarak gastrointestinal organlar, tiroid, adrenal bezler, kalp ve akciğerlerle ilgili problemlere sebep olabilir (69-71). Klinik olarak FMF'e bağlı akciğer hastalığı yaygın değildir ve genellikle diğer organ tutulumları ile ilişkilidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda otopsi yapılan 470 FMF hastasından 42'sinde akciğerin periferinde alveolar septumda amiloid birikimleri gösterilmiştir. Bununla birlikte bu birikimlerin hastalarda herhangi bir belirtiyeye sebep vermediği bildirilmiştir (24). Mayo klinikte yapılan bir çalışmada bu oran 55 hastada bir kişi olarak bildirilmiştir. Bildirilen bu hastada bilateral lenfadenopati ile birlikte diffüz interstisyel akciğer infiltratları gösterilmiştir (72). Yaygın interstisyel infiltratların radyografide gösterildiği ve ilerleyici dispne ve öksürük şikayetlerine sahip bir FMF hastasına ait otopside pulmoner damarlarda ve alveolar kapillerlerde yaygın amiloidoz birikimi gösterilmiştir. Bu hastadaki pulmoner amiloidoz, böbrekler, dalak, karaciğer, gastrointestinal yol ve kalbi etkileyen sistemik bir amiloidoza bağlı gelişmiş, hasta amiloid kardiyomyopatiye bağlı ventriküler fibrilasyondan hayatını kaybetmiştir (73). Homozigot M694V mutasyonları daha şiddetli hastalık ve daha yüksek oranda amiloidoz prevalansı ile ilişkili olabileceğinden bu hastaları akciğer amiloidozu açısından değerlendirmek gerekebilir (64).

2.6.4. Tromboemboli

Amiloid nefropatinin nefrotik fazıyla ilişkili hiperkoagülasyon tromboemboliye zemin hazırlayabilir. Lidar ve ark. kohortlarında amiloidozu olan en az altı hastanın tromboemboliye bağlı hayatını kaybettiğini, bunlardan birinde yaygın pulmoner emboli bulunduğunu bildirmişlerdir (8). FMF hastaları devam eden inflamasyon, artmış serum CRP seviyeleri ve Siklooksijenaz-2 (cyclooxygenase, COX-2) inhibitörlerinin yoğun kullanımı nedeniyle arterial plak oluşumu ve rüptürü açısından artmış riske sahiptir (74).

2.6.5. Solunum Kas Zayıflığı

FMF hastalarında sık atak geçirmeye bağlı fiziksel aktivite seviyesinin azalması, kronik inflamasyon, plörit, plevradaki olası yapışıklar gibi sebeplerle solunum kas zayıflığı görülmesi olasıdır. Bununla birlikte, FMF açısından solunum

kas zayıflığı ülkemizde yapılmış yalnızca bir adet vaka çalışmasında bildirilmiştir (75).

Bu nedenle bu çalışmanın amacı yetişkin FMF hastalarında solunum kas zayıflığını kapsamlı bir şekilde incelemek ve fiziksel özellikler, hastalıkla ilgili özellikler, dispne şiddeti, yorgunluk şiddeti ve yaşam kalitesi gibi faktörlerle olası ilişkilerini ortaya koymak olarak belirlendi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma kesitsel, tanımlayıcı türde bir çalışmaydı.

3.2. Araştırma Yeri ve Zamanı

Araştırmanın veri toplama kısmı Şubat-Mart 2023 ayları içerisinde İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde gerçekleştirildi.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme

Çalışmanın evreni FMF tanısı ile takip edilen yetişkin hastalardı. Örneklem olarak İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği tarafından takip edilen ataksız dönemdeki yetişkin FMF hastaları seçildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri
<ol style="list-style-type: none">1. Tel-Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı almış olma (24)2. 18-65 yaş arası olma3. Çalışmaya katılmayı kabul etme	<ol style="list-style-type: none">1. Akut FMF atağı2. Araştırma kapsamında yapılacak ölçümleri gerçekleştirmeye engel bir duruma sahip olma3. Araştırmanın başlangıcından altı ay önceki dönemde bir fizyoterapi ve rehabilitasyon programına katılmış olma ya da haftada en az üç gün yapılandırılmış bir egzersiz programını uygulama4. FMF dışında solunum fonksiyonlarını ya da solunum kas kaslarının kuvvetini etkileyebilecek ek bir patolojiye sahip olma

3.4. Veri Toplama Araçları

3.4.1. Fiziksel, Demografik ve Hastalıkla İlişkili Verilerin Kaydedilmesi

Yapılandırılmış bir form kullanılarak tüm hastaların fiziksel özellikleri (cinsiyet, yaş, vücut kütle indeksi), demografik özellikleri (çalışma durumu, eğitim durumu), hastalıkla ilgili özellikleri (semptomların başlangıcından itibaren geçen süre, son altı aydaki atak sıklığı, kolşisin dozu, kullandıkları diğer ilaçlara ilişkin bilgiler), solunumsal semptom ve bulguları (dispne, öksürük, balgam, göğüs yan ağrısı) ve sigara alışkanlığı sorgulandı (Ek-1).

3.4.2. Solunum Kaslarının Kuvvetinin Değerlendirilmesi

Solunum kaslarının kuvveti Cosmed Pony FX (Roma, İtalya) taşınabilir spirometre cihazı ile solunum yolunu kapatan bir kapağa karşı yapılan maksimum nefes alma ve nefes verme sırasında cmH_2O cinsinden ölçülen maksimum inspiratuar basınç (maximum inspiratory pressure, PI_{max}) ve maksimum ekspiratuar basınç (maximum expiratory pressure, PE_{max}) ölçümleri kullanılarak değerlendirildi (Resim 1). PI_{max} testi için test uygulanan kişiye öncelikle maksimum ekspirasyon yaptırıldı ve burun kanatları bir burun klipsi ile kapatılarak nazal yoldan hava çıkışı engellendi, daha sonra hastadan yapabildiği kadar hızlı ve güçlü şekilde maksimum inspirasyon yapması ve bunu 1-3 saniye sürdürmesi istendi. Test boyunca hasta sözel olarak yapabildiği kadar güçlü nefes alması için teşvik edildi. Her hastaya en az bir kez deneme testi yaptırıldı ve her bir katılımcı için ölçümler arasında %5 farktan az bir fark edilene kadar en az üç ölçüm yaptırılarak en iyi değerler analizde kullanıldı (76).



Resim 1. Solunum Kaslarının Kuvvetinin Değerlendirilmesi

PE_{max} testi için PI_{max} testinde uygulanan protokole benzer bir protokol kullanıldı. Farklı olarak, PE_{max} ölçümünde ilk olarak hastanın yapabildiği maksimum ekspirasyonu yapması ve bunu 1-3 saniye sürdürmesi istendi. Her hastaya en az bir kez deneme testi yaptırıldı ve her bir katılımcı için ölçümler arasında %5 farktan az bir fark edilene kadar en az üç ölçüm yaptırılarak en iyi değerler analizde kullanıldı (76).

Cosmed Pony FX cihazında hastanın gösterdiği en iyi performans “ölçülen değer”, hastanın demografik bilgileri (cinsiyet, yaş, boy) kullanılarak cihaz tarafından hesaplanan değer ise “beklenen değer” olarak kaydedildi.

3.4.3. Solunum Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde, Cosmed Pony FX (Roma, İtalya) marka taşınabilir spirometri cihazının solunum fonksiyon testi (SFT) bölümü kullanıldı. Test, katılımcılara Amerikan Göğüs Cemiyeti (American Thoracic Society, ATS) rehberi doğrultusunda yaptırıldı (Resim 2). Test sırasında burun mandalla kapatılarak nazal yollardan hava giriş çıkışı engellendi. Test sırasında hastalardan çok derin bir inspirasyonu takiben, hızlı ve zorlu bir ekspirasyon ile göğüslerinde bulunan havanın tamamını boşaltması istendi. Trase en az bir saniye düz bir plato çizdiğinde ölçüm sonlandırıldı. Her hastaya en az bir kez deneme testi yaptırıldı ve her bir katılımcı için ölçümler arasında %5 farktan az bir fark edilene kadar en az üç ölçüm yaptırılarak en iyi değerler analizde kullanıldı. SFT ölçümlerinde; birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (forced expiratory volume in 1st second, FEV_1) değeri, zorlu vital kapasite (forced vital capacity, FVC) değeri ve FEV_1/FVC oranı incelendi (77).



Resim 2. Solunum Fonksiyon Testlerinin Uygulanması

Cosmed Pony FX cihazında hastanın gösterdiği en iyi performans “ölçülen değer”, hastanın demografik bilgileri (cinsiyet, yaş, boy) kullanılarak cihaz tarafından hesaplanan değer ise “beklenen değer” olarak kaydedildi.

3.4.4. Dispne Şiddetinin Sorgulanması

Dispne şiddetini değerlendirmek için modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne ölçeği kullanıldı. mMRC, nefes darlığı meydana getiren çeşitli aktiviteler temel alınarak oluşturulmuş beş maddeli (0-4) bir ölçektir. Ölçekte “0” noktası dispnenin olmamasını ifade ederken, “4” mümkün olan en şiddetli dispne algısını ifade eder (78).

3.4.5. Yorgunluk Şiddetinin Belirlenmesi

Yorgunluk şiddeti Yorgunluk Şiddet Ölçeği (Fatigue Severity Scale, FSS) ile değerlendirildi. Dokuz maddeden oluşan bu ölçekte, her madde 1-7 (kesinlikle katılmıyorum-kesinlikle katılıyorum) arasında puanlanır. Toplam puan tüm puanların toplanması ve dokuz bölünmesi sonucu elde edilir. Yüksek skorlar yorgunluğun daha şiddetli olduğunu göstermektedir. Türkçe geçerlik-güvenilirliği Armutlu ve ark. tarafından yapılmıştır (79).

3.4.6. Hastalıkla İlgili Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Hastalıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için Ünal-Uluatar ve Duruöz tarafından geliştirilmiş Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Ölçeği (Familial Mediterranean Fever Quality of Life, FMF-QoL) kullanıldı (80). Ölçek beşli Likert yapısında (0-4 arası puanlanan) 20 sorudan oluşmaktadır. Anket sonucunda alınabilecek puan 0-80 arasında değişmekte puanların yükselmesi yaşam kalitesinin kötüleşmesini ifade etmektedir.

3.5. Değerlendirme Prosedürü

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalar çalışmanın amacı ve uygulanacak yöntemler hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek hepsinden Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’nu (Ek-2) imzalamaları istendi. Sonrasında yapılandırılmış veri

kayıt formu, ağrı, yorgunluk ve yaşam kalitesine ilişkin ölççekler ve değerlendirmeler tamamlandı. En son olarak solunum kaslarının kuvvetine ilişkin ölçümler ve solunum fonksiyon testleri gerçekleştirildi. Araştırma kapsamında yapılacak tüm ölçümler aynı gün içerisinde tamamlandı.

3.6. Araştırma Planı ve Takvimi

	Ocak 2023	Şubat 2023	Mart 2023	Nisan 2023
Kaynak Tarama	X	X	X	
Etik Kurul İzninin Alınması		X		
Veri Toplama		X	X	
İstatistiksel Analiz			X	
Yazım	X	X	X	
Sunum				X

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS versiyon 20.0) programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılımını incelemek için Shapiro-Wilk testi, histogramlar, detrended-Q-Q grafikleri, basıklık ve çarpıklık değerleri incelendi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Sürekli veriler ise normal dağılan değişkenler için ortalama \pm standart sapma; normal dağılmayan veriler için ortanca ve 25. ve 75. çeyrekler arası aralık (IQR 25/75) kullanılarak ifade edildi.

Bağımsız sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında, değişkenler normal dağılıyorsa bağımsız gruplar t-testi, normal dağılmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin düzeyini incelemek için ise normal dağılım mevcutsa Pearson korelasyon katsayısı, mevcut değilse Spearman sıra korelasyon katsayısı hesaplandı. Korelasyon katsayıları 0-0,3= önemsiz; 0,3-0,5= zayıf; 0,5-0,7=

orta; 0,7-0,9= yüksek; 0,9-1,00= mükemmel olarak yorumlandı (81). Tüm analizler için $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.8. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlanmadan önce İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.02.2023 tarihli ve 0052 karar numaralı etik izni alındı (Ek-3).

4. BULGULAR

Çalışma toplamda ortalama yaşı $34,8 \pm 11,6$ yıl olan 44 yetişkin FMF hastasının (24 erkek) katılımı ile tamamlandı. Katılımcıların fiziksel ve demografik özellikleri Tablo 2’de sunuldu.

Tablo 2. Hastaların Fiziksel ve Demografik Özellikleri

n=44	n (%), Ortalama \pm SS ya da Ortanca (IQR 25/75)
Fiziksel Özellikler	
Cinsiyet (erkek)	24 (55)
Yaş (yıl)	34,8 \pm 11,6
Vücut Kütle İndeksi (kg/m ²)	25,8 \pm 4,9
Demografik Özellikler	
Çalışma durumu (çalışıyor)	26 (59)
Eğitim durumu	
İlkokul	10 (23)
Ortaokul	3 (7)
Lise	16 (36)
Üniversite	15 (34)
Sigara Öyküsü	
Hiç Kullanmamış	20 (46)
Bırakmış	7 (16)
Kullanıyor	17 (39)
Sigara Öyküsü Olanlarda Sigara İçme Süresi (paket-yıl)	6,5 (2,8/11,9)

n: sayı, SS: standart sapma, IQR 25/75: 25. ve 75. çeyrekler arası aralık, %:yüzde, kg/m²: kilogram/metrekare

Ortanca hastalık süresi 19 yıl olarak belirlendi (Tablo 3). Hastaların sadece bir tanesi hariç hepsi kolşisin kullanıyordu ve toplamda beş hasta (%11) IL-1 β blokörü biyolojik DMARD tedavisi almaktaydı. Hastaların dispne, yorgunluk ve hastalıkla ilgili yaşam kalitesine ilişkin öz bildirime dayalı sonuçları Tablo 4’te verildi.

Hastaların ortalama solunum fonksiyon test sonuçları ve ortalama solunum kas kuvveti değerleri beklenen değerlerin %80’inden yüksekti (Tablo 5). Hastaların yarısından fazlasının PE_{max} değeri beklenen değerin %80’inin altındaydı (Tablo 5).

Tablo 3. Hastaların Hastalıkla İlişkili Özellikleri

n=44	n (%) ya da Ortanca (IQR 25/75)
Hastalık süresi (yıl)	19,0 (11,3/29,3)
Son altı aydaki atak sayısı (n)	2,0 (0,0/4,8)
Kolşisin Dozu	
Kullanmıyor	1 (%2)
0,5 mg/gün	3 (%7)
1 mg/gün	10 (%23)
1,5 mg/gün	16 (%36)
2 mg/gün	14 (%32)
MEFV Mutasyonu	
M694V Homozigot	13 (%30)
M694V Heterozigot	7 (%16)
M694V Heterozigot + Diğer Mutasyon	6 (%13)
E148Q Heterozigot	2 (%5)
M680I Heterozigot	2 (%5)
M680I Heterozigot + Diğer Mutasyon	2 (%5)
V726A Heterozigot	2 (%5)
R202Q Heterozigot+G196A Heterozigot	1 (%2)
Bilinmiyor	9 (%21)

n: sayı, IQR 25/75: 25. ve 75. çeyrekler arası aralık, %: yüzde, mg/gün: miligram cinsinden günlük doz, MEFV: Mediterranean Fever Gene

Tablo 4. Hastaların Dispne Şiddeti, Yorgunluk Şiddeti ve Hastalıkla İlgili Yaşam Kalitesine İlişkin Sonuçları

n=44	n (%) ya da Ortanca (IQR 25/75)
Dispne Şiddeti	
MMRC Dispne Ölçeği	
0 (yok)	10 (%23)
1 (hafif)	22 (%50)
2 (orta)	9 (%20)
3 (şiddetli)	3 (%7)
Yorgunluk Şiddeti	
FSS (skor: 0-7)	4,2±1,7
Hastalıkla İlişkili Yaşam Kalitesi	
FMF-QoL (skor: 0-80)	11,5 (6,3/21,8)

n: sayı, IQR 25/75: 25. ve 75. çeyrekler arası aralık, %: yüzde, mMRC: modifiye Medical Research Council, FSS: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, FMF-QoL: Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Ölçeği

Tablo 5. Hastaların Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları ve Solunum Kaslarının Kuvveti

n=44	Ölçülen (l/cmH ₂ O) Ortalama±SS	Beklenen (l/cmH ₂ O) Ortalama±SS	Ölçülen/Beklenen (%)	Ölçülen/Beklenen (% min/maks)	Beklenen değerin %80 altında kalan hasta sayısı n (%)
FVC	3,7±0,9	4,1±0,9	90,7±15,9	43/118	6 (14)
FEV ₁	3,9±0,8	3,5±0,7	85,1±17,6	42/119	14 (32)
FEV ₁ /FVC	79,0±7,8	81,8±2,2	96,8±9,8	70/114	2 (5)
PI _{max}	107,9±38,2	90,3±19,3	120,6±39,2	49/217	7 (16)
PE _{max}	92,7±38,4	117,7±27,4	80,3±32,2	35/177	26 (59)

n: sayı, SS: standart sapma, FVC: zorlu vital kapasite, FEV₁: birinci saniyedeki zorlu vital kapasite, PI_{max}: maksimum inspiratuar basınç, PE_{max}: maksimum ekspiratuar basınç, l: litre, %: yüzde, cmH₂O: santimetre su, min: minimum, maks: maksimum

Hastaların solunum sistemine ilişkin semptomları Tablo 6’da sunuldu. Buna göre hastaların semptom öyküsü açısından göğüs yan ağrısı (%68) en fazla bildirilen semptomdu (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Solunum Sistemine İlişkin Semptomları

n=44	Semptom Öyküsü
	n (%)
Genel dispne (var)	20 (46)
Balgam (var)	16 (36)
Öksürük (var)	14 (31)
Göğüs yan ağrısı (var)	30 (68)

n: sayı, %:yüzde

Hastalar cinsiyet, solunum semptom öyküsüne ve sigara kullanma öyküsüne göre sınıflandırıldıklarında PI_{max} açısından genel dispne, PE_{max} açısından ise öksürük öyküsünün negatif etkiye sahip olduğu saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyet, Solunum Semptom Öyküsü ve Sigara Kullanma Öyküsünün Solunum Parametreleri Üzerine Etkisi

		FVC (ölçülen/beklenen %)		FEV ₁ (ölçülen/beklenen %)		FEV ₁ /FVC (ölçülen/beklenen %)		PI _{max} (ölçülen/beklenen %)		PE _{max} (ölçülen/beklenen %)	
		Ortalama±SS ya da Median (IQR 25/75)	<i>P</i>	Ortalama±SS ya da Median (IQR 25/75)	<i>P</i>	Ortalama±SS ya da Median (IQR 25/75)	<i>P</i>	Ortalama±SS ya da Median (IQR 25/75)	<i>P</i>	Ortalama±SS ya da Median (IQR 25/75)	<i>P</i>
Cinsiyet	Erkek (n=24)	87,5 (84,0/97,8)	0,268*	86,7±14,4	0,522 ^φ	98,4±9,5	0,233 ^φ	120,3±31,0	0,957 ^φ	75,0 (53,3/96,8)	0,733*
	Kadın (n=20)	94,5 (82,5/107,3)		83,2±21,1		94,8±10,1		120,1±48,1		73,0 (59,3/110,8)	
Dispne	Var (n=20)	89,5 (81,3/97,8)	0,220*	82,4±19,1	0,360 ^φ	97,1±10,2	0,808 ^φ	107,2±30,5	0,037^φ	73,6±25,8	0,208 ^φ
	Yok (n=24)	93,5 (86,3/106,8)		87,3±16,3		96,4±9,7		131,8±42,6		86,0±36,3	
Balgam	Var (n=16)	90,7±15,0	0,978 ^φ	85,9±18,5	0,826 ^φ	98,5 (89,0/103,5)	0,942*	124,4±36,14	0,628 ^φ	80,0 (63,3/100,5)	0,414*
	Yok (n=28)	90,6±16,7		84,6±17,3		100,0 (90,3/104,0)		118,4±41,3		72,5 (51,0/102,5)	
Öksürük	Var (n=14)	91,5 (86,0/99,5)	0,696*	86,0 (67,3/95,5)	0,241*	94,1±11,9	0,220 ^φ	109,6±34,3	0,209 ^φ	64,3±18,3	0,006^φ
	Yok (n=30)	93,5 (82,8/104,3)		87,0 (78,3/101,5)		98,0±8,7		125,7±40,8		87,8±34,7	
Göğüs yan ağrısı	Var (n=30)	90,5 (83,8/98,3)	0,267*	82,1±18,0	0,095 ^φ	99,5 (88,8/102,5)	0,390*	118,0±41,4	0,522 ^φ	73,0 (52,5/98,8)	0,762*
	Yok (n=14)	97,0 (83,5/104,5)		91,6±15,3		100,0 (94,8/104,5)		126,2±34,8		77,5 (58,5/102,5)	
Sigara Kullanma Öyküsü	Var (n=24)	93,0 (83,3/101,8)	0,841*	86,0 (74,3/93,8)	0,383*	96,5 (89,3/100,8)	0,073*	123,0 (94,8/146,3)	0,479*	83,5 (55,3/106,3)	0,253*
	Yok (n=20)	92,5 (84,5/106,5)		87,0 (77,0/100,0)		101,0 (96,8/104,0)		118,5 (81,3/144,8)		68,5 (54,3/87,3)	

n: sayı, IQR 25/75: 25. ve 75. çeyrekler arası aralık, l: litre, %: yüzde, FVC: zorlu vital kapasite, FEV₁: birinci saniyedeki zorlu vital kapasite, PI_{max}: maksimum inspiratuar basınç, PE_{max}: maksimum ekspiratuar basınç, cmH₂O: santimetre su, *: Mann-Whitney U testi, ^φ: bağımsız gruplar t-testi, kalın yazı: p< 0,05.

Solunum parametreleri ile hastalıkla ilgili özellikler, dispne şiddeti, yorgunluk şiddeti ve hastalıkla ilgili yaşam kalitesi arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi ($p > 0,05$ veya $r/\rho < 0,3$, Tablo 8).

Tablo 8. Solunum Parametreleri ile Hastalıkla İlişkili Özellikler, Dispne Şiddeti, Yorgunluk Şiddeti ve Hastalıkla İlgili Yaşam Kalitesi Arasındaki Korelasyonlar

		FVC (ölçülen/ beklenen%)	FEV ₁ (ölçülen/ beklenen%)	FEV ₁ /FVC (ölçülen/ beklenen%)	PI _{max} (ölçülen/ beklenen%)	PE _{max} (ölçülen/ beklenen%)
Hastalıkla İlgili Özellikler						
Hastalık süresi (yıl)	rho	0,122	0,078	0,071	0,096	0,165
	<i>p</i>	0,432	0,615	0,646	0,537	0,284
Son altı aydaki atak sayısı (n)	rho	-0,097	-0,007	0,120	-0,095	-0,128
	<i>p</i>	0,529	0,965	0,438	0,538	0,407
Kolşisin dozu (mg/gün)	rho	-0,076	-0,089	-0,011	0,030	-0,073
	<i>p</i>	0,626	0,567	0,942	0,849	0,637
Dispne Şiddeti						
mMRC (skor: 0-4)	rho	-0,232	-0,201	0,054	-0,272	-0,190
	<i>p</i>	0,130	0,191	0,729	0,074	0,216
Yorgunluk Şiddeti						
FSS (skor 0-7)	r	-0,262	-0,220	-0,075	-0,299	-0,194
	<i>p</i>	0,086	0,151	0,629	0,049	0,208
Hastalıkla İlgili Yaşam Kalitesi						
FMF-QoL (skor: 0-80)	rho	-0,180	-0,073	0,047	-0,297	-0,218
	<i>p</i>	0,243	0,637	0,762	0,051	0,155

n: sayı, mg/gün: miligram cinsinden günlük doz, mMRC: modifiye Medical Research Council, FSS: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, FMF-QoL: Ailesel Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Ölçeği, FVC: zorlu vital kapasite, FEV₁: birinci saniyedeki zorlu vital kapasite, PI_{max}: maksimum inspiratuar basınç, PE_{max}: maksimum ekspiratuar basınç, %: yüzde, r: Pearson korelasyon katsayısı, rho: Spearman sıra korelasyon katsayısı, $p < 0,05$.

5. TARTIŞMA

Ateş atakları ve seröz zarların inflamasyonuna bağılı karın ve/veya göğüs boşluklarında visseral ağrı ile karakterize olan FMF hastalığında, solunum kaslarının kuvvetinin ve solunum fonksiyon test sonuçlarının olası etkilenimlerini incelemek amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada, incelenen tüm solunum parametreleri açısından ortalama değerlerin beklenen değerlerin >80 'inden daha fazla olduğu saptandı. Bununla birlikte, hastaların yarısından fazlasının ekspiratuar kas kuvveti beklenenin $\%80$ 'inden düşüktü. Genel dispne algısı ve öksürük dışında herhangi bir öz bildirim dayalı solunum problemi öyküsünün, cinsiyetin veya sigara kullanma öyküsünün solunum parametreleri üzerine bir etkisi tespit edilemedi. Solunum kaslarının kuvveti ile hastalıkla ilgili özellikler, dispne şiddeti, yorgunluk şiddeti ve hastalıkla ilgili yaşam kalitesi arasında anlamlı ilişkiler saptanamadı.

FMF hastalarında her ne kadar plörit ve ilişkili göğüs ağrısı sık bildirilen bir semptom olsa da bildiğimiz kadarıyla literatürde FMF hastalarının solunum parametrelerini inceleyen tek bir çalışma bulunmaktadır. Brik ve ark. tarafından İsrail'de yaşayan pediatrik FMF hastalarında yapılmış olan bu çalışmada FVC, FEV₁ ve FEV₁/FVC değerlerinin beklenen sınırlar içerisinde ve beklenen değerlerin ortalama olarak $\%90$ üzerinde olduğu bildirilmiştir (10). Çalışmamızda ise yetişkin FMF hastalarında FVC ve FEV₁/FVC değerlerinin beklenen değerlerin $\%90$ 'ı üzerinde korunduğu, bununla birlikte, FEV₁ değerinin küçük bir düşüşle ortalama $\%85$ seviyelerine gerilediği saptandı. Brik ve ark. çalışmasında hastalık süresi ortalama 5 yıl olarak bildirilmişken, çalışmamıza dahil edilen hastaların ortanca hastalık süresi 19 yıldır. Öte yandan, hastalık süresi ile solunum parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi. Bu kapsamda, FMF hastalarının solunum fonksiyonlarının uzun sürede korunabileceğini düşünmekteyiz, bununla birlikte, bu öngörümüzün doğrulanması için uzun süreli takip çalışmalarının yapıldığı kohortlara ihtiyaç duyulmaktadır.

FMF hastalarının solunum kaslarının kuvvetine ilişkin literatürdeki tek bilgi Çırak ve ark. yayınlamış oldukları olgu sunumu olarak karşımıza çıkmaktadır (75). Yazarlar, nefes darlığı, unilateral göğüs ağrısı ve yaygın kas ağrısı şikayeti ile başvuran 61 yaşındaki kadın bir FMF hastasında hem P_I_{max} hem de P_E_{max} değerlerinin azalmış

olduğunu, bununla birlikte, FVC ve FEV₁ değerlerinin beklenen değerlerden düşük olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda yetişkin FMF hastalarının solunum kaslarının kuvveti kapsamlı şekilde ilk defa incelendi ve hastaların ortalama PI_{max} ve PE_{max} değerlerinin beklenen değerlerin %80'inden fazla olduğu görüldü. Her ne kadar çalışmamızda ortalama PE_{max} değerleri beklenen değerlerin %80'inden yüksek olarak saptansa da hastaların yarısından fazlasının ekspiratuar solunum kas kuvveti beklenen değerlerin %80'inin altındaydı. Dahası, çalışmamızdaki hastalar öksürük semptom öyküsüne göre sınıflandırıldıklarında, öksürük problemi bildiren hastalarda PE_{max} değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Bu bulgunun, yeterli ekspiratuar kas kuvveti bulunmayan hastaların etkin öksürük üretememeleri ve bu nedenle öksürük problemlerinin ısrarcı olması sonucu ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Bu kapsamda, özellikle tekrarlayan/yoğun öksürük şikayeti olan FMF hastalarında olası ekspiratuar kas zayıflığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda sağlıklı bir kontrol grubunun bulunmaması solunum kaslarının kuvveti açısından direkt bir karşılaştırmayı olanaksız kılmaktadır. Sclausser Pessoa ve ark. literatürde sağlıklı yetişkinler için PI_{max} açısından bildirilen değerleri havuzlamışlar ve farklı yaş grupları ve cinsiyetler için referans değerleri belirlemişlerdir (82). Bu yazarlar tarafından, çalışmamızda ortalama yaşı 34 yıl olan FMF hastalarına ait PI_{max} referans değerleri erkekler için 128,5 cmH₂O kadınlar içinse 89 cmH₂O olarak bildirilmiştir (83). Çalışmamızda da PI_{max} değerleri, bildirilen referans değerlerle benzer olarak (erkekler için 129,5 cmH₂O, kadınlar için 89 cmH₂O) tespit edildi. Bununla birlikte, Türk toplumuna ait referans değerlerin belirlenmemiş ve derlemede bildirilen referans değerlerinin yaş ve cinsiyet dışında standardize edilmemiş olması kesin sonuçlar çıkarılmasını engellemektedir. Ayrıca, çalışmamızda yedi hastada PI_{max} değerleri beklenenin %80 altındaydı. Dahası, genel dispne algısı öyküsüne göre hastalar gruplandırıldığında, dispne bildiren hastaların inspiratuar kaslarının kuvvetinin daha düşük olduğu belirlendi. Bu durum, özellikle genel dispne bildiren bazı hastalar açısından inspiratuar kas kuvvetinin düşük olabileceğine işaret etmektedir.

Ankilozan spondilitte erkek cinsiyetin (83), romatoid artritte ise kadın cinsiyetin (84) daha sıklıkla etkilendiği göz önünde bulundurulduğunda, diğer romatolojik hastalıkların aksine FMF hastalarında hastalık prevalansı cinsiyetler

arasında benzer oranda görülmektedir (59). Çalışmamızda beklenen değerlere oranlandığında solunum kaslarının kuvveti ve solunum fonksiyon testleri açısından FMF hastalarında cinsiyetler arasında bir fark bulunmadığı saptandı.

Çalışmamızda solunumla ilişkili semptom öyküsü yalnızca öz bildirimle dayalı şekilde değerlendirildi. Bu kapsamda daha önceden deneyimlenen solunum problemlerinden sadece dispne ve öksürüğün solunum kaslarının kuvveti üzerine bir etkisi olduğu saptandı. Bununla birlikte, Şen ve ark. yakın zamanda yayınladıkları çalışmalarında herhangi bir komplikasyonu olmayan ve ortanca hastalık süresi 17 yıl olan 243 FMF hastasının 167'sinde (%69) toraksın bilgisayarlı tomografisinde en az bir adet akciğer problemi olduğunu bildirmişlerdir (85). Yazarlar en yaygın görülen akciğer probleminin apikal fibrozis (%40) olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastalar primer solunum şikâyeti ile başvurmadığı için radyografik görüntüleme yapılmadı. Bu nedenle, çalışmamızda semptom vermeyen olası akciğer problemleri ve bu problemlerin solunum parametreleri üzerine etkisi gözden kaçırılmış olabilir.

Çalışmamızda sağlıklı bir referans grubunun olmaması nedeniyle elde edilen sonuçların beklenen değerler üzerinden yorumlanması çalışmamızın en büyük sınırlılığıdır. Ayrıca, çalışmamız kapsamında fiziksel aktivite seviyesinin, periferik kas kuvvetinin ve egzersizle ilişkili bacak ağrısının değerlendirilmemiş olması diğer limitasyonlarımızı oluşturmaktadır. FMF hastalarında olası solunum kas zayıflıkları fiziksel aktivite düzeyini negatif yönde etkileyebilir, ya da tam tersine fiziksel aktivite düzeyi düşük olan hastaların solunum kaslarının kuvveti daha zayıf olabilir. Benzer şekilde periferik kas kuvveti zayıf olan veya egzersizle ilişkili bacak ağrısına sahip hastaların fiziksel aktivite seviyeleri negatif yönde etkilenerek solunum kaslarının kuvveti üzerine olası bir etki oluşturabilir. Çalışmamızda her ne kadar solunum sistemine ait hastalıklar dışlanmaya çalışılmış olsa da akciğerlerin durumunu objektif bir şekilde ortaya koyan bir görüntüleme yönteminin bulunmaması başka bir kısıtlılıktır. Dahası, Covid-19 pandemisi sonrası gerçekleştirilen çalışmamızda hastaların pandemiden etkilenme durumları yalnızca sözel olarak doğrulanmıştır. Bununla birlikte, bazı hastalar Covid-19'u hafif semptomlarla geçirdikleri için olası bir enfeksiyon öyküsünü bildirmeyi atlamış olabilirler. Sonuçlarımızın, bu limitasyonlar göz önünde bulundurularak ileride yapılacak çok merkezli ve daha geniş FMF kohortlarında doğrulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızdaki ataksız dönemdeki yetişkin FMF hastalarının ortalama solunum fonksiyon testleri ve ortalama solunum kaslarının kuvvetinin beklenen değerlerin %80'inden yüksek olduğu saptandı. Bununla birlikte, bu hastaların yarısından fazlasının ekspiratuar kas kuvveti, yaklaşık %15'inin de inspiratuar kas kuvveti olarak beklenen değerlerin %80'inin altında tespit edildi.

2. Dispne semptom öyküsü olan hastaların inspiratuar solunum kuvvetleri olmayanlara oranla daha düşük bulundu.

4. Öksürük semptom öyküsü olan hastaların ekspiratuar solunum kaslarının kuvveti olmayan hastalara oranla daha düşük bulundu.

5. Solunum sistemine ait balgam ve göğüs yan ağrısı semptom öyküsünün, cinsiyetin ve sigara kullanma öyküsünün solunum fonksiyon testleri ve solunum kuvvetleri üzerine bir etkisi saptanamadı.

6. Solunum kaslarının kuvveti ile hastalıkla ilgili özellikler, dispne şiddeti, yorgunluk şiddeti ve hastalıkla ilgili yaşam kalitesi arasında anlamlı ilişkiler tespit edilemedi.

Çalışmamız sonucunda genele bakıldığında ataksız dönemdeki FMF hastalarının solunum sistemlerinde ciddi etkilenimler olmadığı görülmektedir. Bununla birlikte, bu hastalarda özellikle ekspiratuar kas zayıflığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların semptom öyküsünde genel dispne ve öksürük şikayetleri yer alıyorsa, olası bir solunum kas zayıflığı açısından solunum kaslarının kuvvetinin değerlendirilmesi önerilir. Olası bir solunum kas zayıflığı belirlenmesi dahilinde hastalar bu problemlerine yönelik fizyoterapi ve rehabilitasyon hizmetine yönlendirilmelidirler.

7. KAYNAKLAR

1. Savey L, Grateau G, Georgin-Lavialle S. Familial Mediterranean fever in 2020. *Nephrol Ther.* 2021;17S:S119-S125.
2. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean fever: Recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Front Immunol.* 2017;8:253.
3. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:746-50.
4. Özçakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, Acar B, Gökmen D, Ekim M. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2006;25:149-52.
5. Bodur H, Gül Yurdakul F, Duruöz MT, Çay HF, Uçar Ü, Keskin Y, et al. Familial Mediterranean fever: Health-related quality of life and associated variables in a national cohort. *Arch Rheumatol.* 2020;36(2):159-66.
6. Acar ME, Bayraktar D, Guçenmez S, Sarac DC, Buker N, Kocak UZ, et al. Investigating the lower extremity-related anaerobic exercise capacity and functional status in adult patients with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol.* 2022;32(5):980-5.
7. Turkucar S, Bayraktar D, Mancı E, Adiguzel Dunder H, Makay B, Bediz CS, et al. Comparison of anaerobic exercise capacity in children with familial Mediterranean fever and healthy controls. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(2):e330-e333.
8. Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh A. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Chest Med.* 2002;23(2):505-11.
9. Sahan C, Cengiz K. Pulmonary amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Acta Clin Belg.* 2006;61(3):147-51.
10. Brik R, Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Barak L, Bentur L. Pulmonary manifestations and function tests in children genetically diagnosed with FMF. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(6):452-5.
11. Tore NG, Sari F, Saraç DC, Bayram S, Satış H, Karadeniz H, et al. Decreased exercise capacity, strength, physical activity level and quality of life in adult patients with familial Mediterranean fever. *Turk J Med Sci.* 2021;51(4):1712-8.
12. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell.* 1997;90(4):797-807.
13. Papin S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, Pantel J, Coppey-Moisan M, Dargemont C, et al. Alternative splicing at the MEFV locus involved in familial Mediterranean fever regulates translocation of the marenstrin/pyrin protein to the nucleus. *Hum Mol Genet.* 2000;9(20):3001-9.
14. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The pyrin inflammasome in health and disease. *Front Immunol.* 2019;10:1745.

15. Broz P, Pelegrín P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(3):143-57.
16. Heilig R, Broz P. Function and mechanism of the pyrin inflammasome. *Eur J Immunol*. 2018;48(2):230-8.
17. Van Gorp H, Saavedra PH, de Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Vande Walle L, Matusiak M, et al. Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules in Pyrin inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(50):14384-9.
18. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):473-83.
19. Yaşar Bilge Ş, Sarı İ, Solmaz D, Şenel S, Emmungil H, Kılıç L, et al. The distribution of MEFV mutations in Turkish FMF patients: multicenter study representing results of Anatolia. *Turk J Med Sci*. 2019;49(2):472-7.
20. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean fever: different faces around the world. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 121(6):18-22.
21. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1851-61.
22. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1447-53.
23. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:175.
24. 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):227-53.
25. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-85.
26. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, Kasapçopur O, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-8.
27. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-2):1591-610.
28. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1025-32.
29. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2361-71.
30. Knieper AM, Klotsche J, Lainka E, Berger T, Dressler F, Jansson AF, et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1597-606.

31. 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):1001-5.
32. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):741-5.
33. Özçakar ZB, Elhan AH, Yalçınkaya F. Can colchicine response be predicted in familial Mediterranean fever patients? *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1767-72.
34. Ben-Zvi I, Krichely-Vachdi T, Feld O, Lidar M, Kivity S, Livneh A. Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease—a case control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:3.
35. Tanatar A, Karadağ ŞG, Sönmez HE, Çakan M, Aktay Ayaz N. Short-term follow-up results of children with familial Mediterranean fever after cessation of colchicine: is it possible to quit? *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1818-21.
36. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-51.
37. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):115-20.
38. Corsia A, Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Hachulla E, Grateau G, Faye A, et al. A survey of resistance to colchicine treatment for French patients with familial Mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):54.
39. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review. *Front Immunol*. 2020;11:971.
40. Varan O, Kucuk H, Babaoglu H, Atas N, Salman RB, Satis H, et al. Effect of interleukin-1 antagonists on the quality of life in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38(4):1125-30.
41. Babaoglu H, Varan O, Atas N, Satis H, Salman R, Ozturk MA, et al. Detection of Familial Mediterranean fever attacks by using a connected activity tracker and assessment of impact of attacks to daily physical activities: a pilot study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(7):1941-6.
42. Babaoglu H, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Atas N, Sari A, et al. Factors associated with damage in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 127(5):42-8.
43. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, Aslan S, Goker B, Haznedaroglu S, et al. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatol Int*. 2011;31(5):623-8.
44. Sönmez AÖ, Sönmez HE, Çakan M, Yavuz M, Keskindemirci G, Aktay Ayaz N. The evaluation of anxiety, depression and quality of life scores of children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2020;40(5):757-63.
45. Kukuy O, Livneh A, Ben-David A, Kopolovic J, Volkov A, Shinar Y, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) with proteinuria: clinical features, histology,

- predictors, and prognosis in a cohort of 25 patients. *J Rheumatol.* 2013;40(12):2083-7.
46. Tamir N, Langevitz P, Zemer D, Pras E, Shinar Y, Padeh S, 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):30-5.
47. Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, Ureten K, Yilmaz S, Cinar M, et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2013;33(4):893-7.
48. Kumei S, Nozu T, Ohira M, Miyagishi S, Okumura T. Cold exposure related fever with an Mediterranean Fever (MEFV) gene mutation. *Intern Med.* 2017;56(16):2233-6.
49. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2006;33(6):1089-92.
50. Kisacik B, Karabicak I, Erol MF, Ozer S, Pehlivan Y, Onat AM, et al. Is familial Mediterranean fever (FMF) common in patients with negative appendectomy? *Mod Rheumatol.* 2013;23(2):330-3.
51. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2594-604.
52. Kaşifoğlu T, Çalışır C, Cansu DU, 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):41-6.
53. Bayram MT, Çankaya T, Bora E, Kavukçu S, Ülgenalp A, Soylu A, et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2015;35(8):1393-8.
54. Eshed I, Rosman Y, Livneh A, Kedem R, Langevitz P, Ben-Zvi I, et al. Exertional leg pain in familial Mediterranean fever: a manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of more severe disease. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(11):3221-6.
55. Mercan R, Turan A, Bitik B, Tufan A, Haznedaroglu S, Goker B. Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: Report of two cases. *Mod Rheumatol.* 2016;26(3):458-9.
56. Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S, Heyman SN. The spectrum of MEFV clinical presentations--is it familial Mediterranean fever only? *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(11):1455-9.
57. Babaoglu H, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Atas N, Sari A, et al. Predictors of persistent inflammation in familial Mediterranean fever and association with damage. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):333-9.
58. Siegal S. Familial paroxysmal polyserositis. Analysis of Fifty Cases. *Am J Med.* 1964;36:893-918.
59. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):1-11.
60. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM.* 1997;90(10):643-7.

61. Okutur K, Seber S, Oztekin E, Bes C, Borlu F. Recurrent pericarditis as the initial manifestation of Familial Mediterranean fever. *Med Sci Monit.* 2008;14(12):CS139-41.
62. Yoshioka K, Furumitsu Y, Sano T, Miyamoto T, Agematsu K. Acute pericarditis as the first manifestation of familial Mediterranean fever: a possible relationship with idiopathic recurrent pericarditis. *Intern Med.* 2014;53(15):1659-63.
63. Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Eliakim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). *Am J Med Sci.* 1981;281(1):15-8.
64. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid.* 1999 Mar;6(1):1-6.
65. Brauman A, Gilboa Y. Recurrent pulmonary atelectasis as a manifestation of familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med.* 1987;147(2):378-9.
66. Priest RJ, Nixon RK. Familial recurring polyserositis: a disease entity. *Ann Intern Med.* 1959;51:1253-74.
67. Pryor DS, Colebatch HJ. Familial Mediterranean fever with involvement of the lungs. *Aust N Z J Med.* 1971;1(3):255-61.
68. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26(3):612-27.
69. Frenzel H, Schwartzkopff B, Kuhn H, Lösse B, Thormann J, Hort W, et al. Light microscopic, ultrastructural, and immunohistochemical studies. *Am J Clin Pathol.* 1986;85(6):674-80.
70. 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):1804-11.
71. Metaxas P, Madias NE. Familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Kidney Int* 1981;20:676– 85.
72. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med.* 1996;124(4):407-13.
73. Johnson WJ, Lie JT. Pulmonary hypertension and familial Mediterranean fever: a previously unrecognized association. *Mayo Clin Proc.* 1991;66(9):919-25.
74. Manzi S, Wasko MC. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(5):321-5.
75. Çırak Y, Yılmaz GD, Demir YP, Karahan Z, Dalkılıç M. A possible relationship between respiratory muscle weakness and familial mediterranean fever: A case report. *Turk J Physiother Rehabil.* 2014;25(1):42-6.
76. Evans JA, Whitelaw WA. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respir Care.* 2009;54(10):1348-59.
77. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):518-624.

78. Ertan Yazar E, Niksarlioglu EY, Yigitbas B, Bayraktaroglu M. How to utilize CAT and mMRC Scores to assess symptom status of patients with COPD in clinical practice? *Medeni Med J.* 2022;37(2):173-9.
79. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res.* 2007;30(1):81-5.
80. Unal-Ulutatar C, Duruoz MT. Development and validation of a quality of life scale in Familial Mediterranean Fever (FMFQoL). *Mod Rheumatol.* 2021;31(3):710-7.
81. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J.* 2012;24(3):69-71.
82. Sclauser Pessoa IM, Franco Parreira V, Fregonezi GA, Sheel AW, Chung F, Reid WD. Reference values for maximal inspiratory pressure: a systematic review. *Can Respir J.* 2014;21(1):43-50.
83. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):650-7.
84. Gerosa M, De Angelis V, Riboldi P, Meroni PL. Rheumatoid arthritis: a female challenge. *Womens Health (Lond).* 2008;4(2):195-201.
85. Şen N, Acer Kasman S, Baysal T, Dizman R, Yılmaz-Öner S, Tezcan ME. Apical fibrosis was the most common incidental pulmonary finding in a familial Mediterranean fever cohort. *Clin Rheumatol.* 2023;42(5):1363-70.

8. EKLER

Ek-1. Veri Kayıt Formu

Yetişkin Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Solunum Kas Kuvvetlerinin ve İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi Çalışması Veri Kayıt Formu

Hasta Kodu: _____ Tarih: _____
Yaş: _____ Boy:.....cm Kilo:..... kg
Cinsiyet: _____ Eğitim: _____
Çalışma Durumu: Çalışıyor Çalışmıyor Emekli
Hastalık Süresi:.....yıl.....ay
Sigara: Kullanıyor Hiç Kullanmamış Bırakmış yıldır günde paket/adet sigara içiyor/içmiş.

Medikasyon

	Adı	Dozu	Kullanım frekansı (gün/hafta)
Kolşisin			
Biyolojik DMARD			
Diğer			

SOLUNUMSAL SEMPTOM VE BULGULAR

FMF hastalığı nedeniyle ömrünüzün herhangi bir kısmında aşağıdaki belirtilere sahip oldunuz mu?

Nefes Darlığı: <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	Balgam: <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
Göğüs Yan Ağrısı: <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	Öksürük: <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır

Şu anda aşağıdaki belirtilerden herhangi birine sahip misiniz?

Nefes Darlığı: <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	Balgam: <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
Göğüs Yan Ağrısı: <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	Öksürük: <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır

SOLUNUM FONKSİYON TESTİ

	Ölçülen (l)	Beklenen (l)	Beklenen (%)
FVC			
FEV ₁			
FEV ₁ /FVC			

SOLUNUM KAS KUVVETİ

	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Beklenen	Ölçülen
PI _{max}					
PE _{max}					

mMRC DİSPNE SKALASI

GRADE	DERECE	TANIM
0	DİSPNE YOK	Düz yerde hızlı hareket ederken veya hafif eğimli bir yokuş çıkarken solunum sıkıntısı yok
1	HAFİF	Düz yerde hızlı hareket ederken veya hafif yokuş çıkarken solunum sıkıntısı var
2	ORTA	Düz yerde yürürken yaşıtlarından daha yavaş yürür, soluklanmak için durur
3	ŞİDDETLİ	100 metre kadar veya birkaç dakika yürüyünce soluklanmak için durur
4	ÇOK ŞİDDETLİ	Evden ayrılırken veya elbiselerini çıkartırken aşırı derecede nefessiz kalır

Yorgunluk Şiddet Ölçeği

Bugünde dahil olmak üzere geçen ay içerisinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun seçeneğin solundaki parantezin içine (X) işareti koyunuz.

1. Yorgun olduğumda motivasyonum azalır						
1	2	3	4	5	6	7
Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Katılmama eğilimindeyim	Kararsızım	Katılma eğilimindeyim	Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum

2. Egzersiz beni vorar						
1	2	3	4	5	6	7
Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Katılmama eğilimindeyim	Kararsızım	Katılma eğilimindeyim	Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum

3. Kolay vorulurum						
1	2	3	4	5	6	7
Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Katılmama eğilimindeyim	Kararsızım	Katılma eğilimindeyim	Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum

4. Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler						
1	2	3	4	5	6	7
Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Katılmama eğilimindeyim	Kararsızım	Katılma eğilimindeyim	Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum

5. Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur						
1	2	3	4	5	6	7
Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Katılmama eğilimindeyim	Kararsızım	Katılma eğilimindeyim	Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum

6. Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmemi engeller						
1	2	3	4	5	6	7
Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Katılmama eğilimindeyim	Kararsızım	Katılma eğilimindeyim	Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum

7. Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmevi etkiler						
1	2	3	4	5	6	7
Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Katılmama eğilimindeyim	Kararsızım	Katılma eğilimindeyim	Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum

8. Yorgunluk, beni yetersiz bırakan en önemli 3 şikayetten birisidir						
1	2	3	4	5	6	7
Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Katılmama eğilimindeyim	Kararsızım	Katılma eğilimindeyim	Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum

9. Yorgunluk, aile ya da sosyal yaşantımı etkiler						
1	2	3	4	5	6	7
Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Katılmama eğilimindeyim	Kararsızım	Katılma eğilimindeyim	Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum

FMF-QoL

Sadece ailesel Akdeniz ateşinin (AAA), size olan etkilerini düşünerek, başka etkileri dışlayarak aşağıdaki aktiviteler İSTEDİĞİNİZ DÜZEYDE gerçekleşiyor mu? Sizin için uygun olan seçeneği işaretleyiniz.

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

Toplam Skor:.....

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

[LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!...]

Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrasında özgür iradenizle vermeniz gerekmektedir.

1.ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER:

Araştırmanın Adı: Yetişkin ailesel Akdeniz ateşi hastalarında solunum kas kuvvetlerinin ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi

Araştırmanın Halka Yönelik İsmi: Yetişkin ailesel Akdeniz ateşi hastalarında solunum kas kuvvetlerinin ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi

Araştırmanın İçeriği: Araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda cinsiyet, yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, çalışma durumu, eğitim süresi, sigara kullanımı, FMF hastalık süresi, ilaç kullanımı ve solunum sistemine ilişkin belirtiler gibi bilgileriniz kaydedilecektir. Daha sonra solunum kas kuvvetleri ve akciğer kapasiteniz elektronik bir cihazla yapılan üfleme ve nefes çekme testleri ile değerlendirilecektir. Son olarak, yaşam kalitenizi, nefes darlığınızı ve yorgunluğunuzu ölçmek ise bazı anketleri doldurmanız istenecektir. Bahsi geçen tüm değerlendirmelerin aynı gün içerisinde tamamlanacağı öngörülmektedir.

Araştırmanın Amacı: Bu araştırmanın amacı, ailesel Akdeniz ateşi tanılı hastalarda solunum kas kuvvetlerinin etkilenimini incelemek ve olası ilişkili faktörleri belirlemektir.

Araştırmanın Öngörülen Süresi: Araştırmanın tamamı için öngörülen süre iki aydır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, sizin için öngörülen süre bir gündür.

Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 44 ailesel Akdeniz ateşi tanılı birey

Araştırmada İzlenecek Uygulamalar ve Tedavi: Araştırmaya katılmanız halinde yukarıda bahsedilen değerlendirmeler haricinde ek bir uygulama yapılmayacak veya ek bir tedavi verilmeyecektir. Hali hazırdaki tedavi programınızda da herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır.

2.ARAŞTIRMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR(LAR):

Bu araştırmanın sonucunda, ailesel Akdeniz ateşi tanılı hastaların solunum kas kuvvetleri ve ilişkili faktörler detaylı şekilde ilk kez incelenecektir. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar hastaların durumunun daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir ve tespit edilecek olası kayıplara yönelik tedavi programlarının geliştirilmesinde öncü olabilir.

3.GÖNÜLLÜNÜN UYGULAMA SIRASINDA KARŞILAŞABİLECEĞİ RİSKLER VE RAHATSIZLIKLAR:

Çalışma kapsamında herhangi bir yan etki oluşması beklenmemektedir.

4.GÖNÜLLÜLER İÇİN ARAŞTIRMADAN BEKLENEN TIBBİ YARAR:

Araştırma kapsamında yapılan ölçümler sonucunda solunum sıkıntılarınızla ilgili kapsamlı bir değerlendirme yapılmış olacaktır. Elde edilen sonuçlar sizinle paylaşılacak ve durumunuzla ilgili detaylı bilgi verilecektir.

5.GEBELİK

Gebelik veya yeni doğum yapmış olmanın solunum fonksiyonlarını etkileyebildiği bilinmektedir. Bu nedenle, gebe veya yeni doğum yapmış kadınlar bu çalışmaya katılamazlar.

6.ARAŞTIRMAYA SEÇENEK OLAN GİRİŞİMLER YA DA TEDAVİLER KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLME

Araştırma bir girişim içermemektedir.

7.ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA DURUMLARI

Uygulanacak değerlendirmelerin gereklerini yerine getirmemeniz nedeniyle araştırmacılar izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

8.ARAŞTIRMA KAPSAMINDAKİ GİDERLERİN KARŞILANMASI

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

9.ARAŞTIRMAYA KATILMA DURUMUNDA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

10.ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN İRTİBAT

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için ya da araştırma dışı bir ilaç almak durumunda kaldığınızda aşağıdaki araştırmacı ile irtibat kurabilirsiniz.

Fzt. Bilal TUNCEL Telefon: XXX XX XX

11.ZARARLARIN KARŞILANMASI:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, ya da uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür tıbbi zarara karşı güvencede olduğum, masraflarımın çalışma ekibi tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

12.GÖNÜLLÜLÜK, ARAŞTIRMAYI REDDETME VE ARAŞTIRMADAN ÇEKİLME HAKKI, ARAŞTIRMADAN ÇIKARILMA:

- Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu

durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

13. GİZLİLİK:

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gerektiğinde etik kurula sunulacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, uygulanan yöntemin kullanımının onaylanması için verilere gereksinimi olan öteki ülkelerin hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

14. ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu** kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma yeterli cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün	Açıklamaları yapan araştırmacının	Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin
Adı-Soyadı:	Adı- Soyadı:	Adı- Soyadı:
Yaş ve Cinsiyeti:	Görevi:	Görevi:
İmzası:	İmzası:	İmzası:
Adres (varsa telefon ve/veya fax numarası):		
Tarih:		

Ek-3. Etik Kurul Kararı

Ek-4. ÖZGEÇMİŞ