



## Araştırma Makalesi | Research Article

# AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISI İLE TAKİPLİ HASTALARDA İLAÇ UYUMUNUN HASTALIK SEYRİNE ETKİSİ

## THE EFFECT OF MEDICATION COMPLIANCE ON DISEASE COURSE IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

 Hafize Emine Sönmez<sup>1\*</sup>,  Nuray Aktay Ayaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. <sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Çapa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.



### ÖZ

**Amaç:** Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), yineleyen ateş ve seröz zarların non-enfeksiyöz enflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu çalışmada AAA hastalarının ilaç uyumunu değerlendirmek ve tedavi uyumunun acil servise başvuru, hastane yatış sayısı, ek ilaç ihtiyacı, okul devamsızlığı ve ebeveynlerin iş devamsızlığına olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Kasım 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve AAA tanısı ile takipli olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastalar ilaç uyum durumuna göre iki alt gruba ayrıldı (ilaç uyumu var/ilaç uyumu yok). İlaç uyumu AAA (MASIF) ilaç uyum ölçeği ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya AAA tanısı ile takipli 82 hasta dâhil edildi. Bu hastalardan 49'unun ilaç uyumu tam iken 33 hastanın ilaçlarını düzgün kullanmadığı saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında ilaç uyumu olmayan hastaların yaş ortalaması daha yüksekti ve bu hastalar daha yüksek dozda kolşisin kullanmaktaydı. İlaç uyumu olmayan hastaların son altı aydaki atak, hastaneye başvuru, acil servise başvuru ve hastanede yatış sayıları anlamlı olarak fazlaydı. Atak nedeniyle okul devamsızlığının ilaç uyumu olmayan çocuklarda daha çok olduğu saptandı.

**Sonuç:** İlaç uyumunun olmaması hastaların uzun vadede daha çok doktora başvurusuna neden olmaktadır. Bu durum hem iş gücü kaybı hem de hasta başına düşen tedavi maliyetlerini artırmaktadır. Özellikle ergenlik döneminde ilaç uyumunu azaldığı göz önünde tutulduğunda kronik hastalığa sahip bireylerin ilaç uyumlarını artırmaya yönelik çalışmalar gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ailevi Akdeniz ateşi, tedavi uyumu, kolşisin

### ABSTRACT

**Objective:** Familial Mediterranean fever (FMF) is characterized by recurrent attacks of fever and polyserositis. It was aimed to evaluate drug compliance and to determine the effect of treatment adherence on emergency department admissions, need for additional medication, absenteeism from school and job in patients with FMF.

**Methods:** Patients who applied to the outpatient clinic between November 2018 and January 2019 and were followed up with the diagnosis of FMF were included in the study. The patients were divided into two subgroups according to their drug compliance status (Drug compliance/no drug compliance). Drug compliance was evaluated with the FMF (MASIF) drug compliance scale.

**Results:** A total of 82 patients followed up with the diagnosis of FMF were included in the study. It was found that while 49 of these patients had full drug compliance, 33 patients did not use their drugs properly. The mean age of patients with non-adherence to medication was higher and these patients were using higher doses of colchicine. The number of attacks, admissions to the hospital and the emergency department, and hospitalizations in the last six months was significantly higher in non-adherence patients. It was also determined that absenteeism from school due to attacks was more common in these children..

**Conclusion:** The lack of drug compliance increases the frequency of emergency department admissions and need for additional medication patients. This may cause both the loss of workforce and the cost of treatment per patient. Considering that drug compliance decreases especially during adolescence, studies are needed to increase drug compliance of individuals with chronic diseases.

**Keywords:** Familial Mediterranean fever, treatment compliance, colchicine

## Giriş

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tüm dünya genelinde en sık görülen tek gen kalıtmımlı otoinflatuvar hastalıktır. Hastalığın temel özelliği, tekrarlayan ve yaklaşık 6-72 saatte kendini sınırlayan ateş ve poliserozit ataklarıdır. Araplar, Türkler, Ermeniler, Yunanlar, İtalyanlar ve Yahudilerde daha sık görülür.<sup>1,2</sup> Türkiye’de AAA’nın prevalansı yaklaşık 1/400-1/1000 civarındadır. Hastalık otozomal resesif geçiş gösterir ve pirin proteinini kodlayan MEFV (MEditerranean FeVer) geninde oluşan mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda yer alır ve 10 fonksiyonel bölgeden (ekzon) oluşur. Hastalık yapıcı mutasyonlar genellikle genin 10. fonksiyonel bölgesinde yoğunlaşmış olup, en sık görülen mutasyonlar; M694V (%51,4), M680I (%14,4) ve V726A (%8,6) olarak bildirilmiştir.<sup>3</sup> Bugüne kadar MEFV geninde 300’ü aşkın mutasyon tespit edilmiştir. Pirin proteininin görevi, nötrofil aktivasyonunu durdurarak inflamasyonu baskılamaktadır. Pirin hücre içinde aktif interlökin 1β (IL1β) üretimini sağlayan inflamazom kompleksinin bir parçasıdır ve pirinde ortaya çıkan mutasyonlar kontrolsüz IL-1β üretimine ve artmış inflamatuvar cevaba neden olur.<sup>1</sup>

Hastalığın en etkin tedavisi kolşisindir. Ancak hastaların bir kısmı kolşisin tedavisine rağmen atak geçirmektedir. Kolşisin yanıtızlığının ana olarak iki nedeni vardır; bunlardan ilki ilaç uyumsuzluğu diğer ismi kolşisin direncidir. Kolşisine cevapsız olgularda, akla ilk gelmesi gereken durum, tedaviye uyumsuzluktur.<sup>4</sup> Ailevi Akdeniz ateşi süregelen bir hastalıktır ve hastaların düzenli olarak her gün ilaç almaları gerekmektedir. Bu nedenle hastalığının yönetiminde ilaç uyumu önem kazanmaktadır. İlaç uyumsuzluğu tedavi yanıtını düşürmekte ve hastaların daha sık atak geçirmelerine neden olmaktadır. Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında tedavi uyumunu değerlendirmek için ilaç uyum ölçeği geliştirilmiştir.<sup>5</sup> Biz de bu çalışmada bu ölçeği kullanarak hastaların ilaç uyumu değerlendirmek ve tedavi uyumunun acil servise başvuru ve hastaneye yatış sayısına, ek ilaç ihtiyacına, okul devamsızlığına ve ebeveynlerin iş devamsızlığına olan etkisini belirlemeyi amaçladık.

## Yöntem

Çalışma kesitsel ve ileri dönük olarak planlandı. Kasım 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk romatoloji polikliniğe başvuran ve AAA tanısı ile takipli olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Araştırmaya başlamadan önce çalışma için etik onay alındı. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile takipli olguların poliklinik başvuruları esnasında ilk olarak elektronik ve arşiv dosyaları geriye dönük taranarak MEFV gen analizi sonuçları, demografik (yaş, cinsiyet, tanı yaşı), klinik ve laboratuvar bulguları [tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), kreatinin, idrar analizi] kaydedildi. Sonrasında hastaların ilaç uyumu AAA (MASIF) ilaç uyum ölçeği ile

değerlendirildi<sup>5</sup> ve hastalar ilaç uyum durumlarına göre iki alt gruba ayrıldı (ilaç uyumu var/ilaç uyumu yok). Her iki grubun son altı aydaki hastaneye başvuru, acil servise başvuru, hastane yatış sayıları, ek ilaç ihtiyacı, okul devamsızlıkları ve ebeveynlerin iş devamsızlıkları ebeveynlerine sorularak kaydedildi. Ailesel Akdeniz ateşi tanısı Yalçinkaya-Özen kriterlerine göre belirlendi.<sup>2</sup>

## Bulgular

Çalışmaya AAA tanısı ile takipli 82 hasta dâhil edildi. Hastaların %50’si kız, %50’si erkekti. Hastaların çalışmaya dâhil edildikleri zamanki yaşları ortalama 10,4 ± 4,2 yıldır. Ortalama tanı yaşları 4,5 ± 2,2 yıldır. Hastaların hepsinin ataklarına ateş eşlik ediyordu. Ateş ile birlikte 75’inde (%91,4) karın ağrısı, 43’ünde (%52,4) göğüs ağrısı, 15’inde (%18,2) artrit mevcuttu. Hastaların hepsi MEFV geninde 10. fonksiyonel bölgede homozigot mutasyon taşıyordu. Yetmiş iki (%87,8) M694V homozigot, geriye kalan 10 (%12,2) hastada M680I homozigot idi.

Hastaların ilaç uyumu AAA (MASIF) ilaç uyum ölçeği ile değerlendirildi ve 49’unun ilaç uyumu tam iken 33 hastanın ilaçlarını düzgün kullanmadığı saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında ilaç uyumu olmayan hastaların yaş ortalaması daha yüksekti (12,3’e karşı 7,2, p=0,001) ve bu hastalar daha yüksek dozda kolşisin kullanmaktaydı (1,5’e karşı 0,5, p=0,03). İlaç uyumu olmayan hastalarda son altı ayda atak (3’e karşı 0, p=0,001), hastaneye başvuru (4’e karşı 0, p=0,001), acil servise başvuru (3’e karşı 0, p=0,001) ve hastanede yatış sayıları (2’e karşı 0, p=0,03) anlamlı olarak fazlaydı (Tablo 1). Atak nedeniyle okul devamsızlığı ilaç uyumu olmayan çocuklarda daha çok (6’a karşı 3, p=0,001) iken ebeveynlerin iş devamsızlıkları (3’e karşı 3, p>0,05) açısından fark saptanmadı. Yine bu hastaların hastaneye başvuruları esnasında ek ilaç uygulanma oranı yüksekti.

**Tablo 1.** İlaç uyumu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	ilaç uyumu olan hastalar (n=49)	ilaç uyumu olmayan hastalar (n=33)	p
Ortalama yaş ± SD	7,2 ± 2,4	12,3 ± 1,6	<b>0,001</b>
Ortalama tanı yaşı ± SD	4,2 ± 2,1	4,7 ± 1,2	>0,05
Ortalama kolşisin dozu ± SD	0,5 ± 1	1,5 ± 0,5	<b>0,03</b>
Son altı aydaki atak sayısı, medyan (min-maks)	0 (0-1)	3 (2-6)	<b>0,001</b>
Son altı aydaki herhangi bir hastaneye başvuru sayısı, medyan (min-maks)	0 (0-1)	4 (2-8)	<b>0,001</b>
Son altı aydaki acil servise başvuru sayısı, medyan (min-maks)	0 (0-1)	3 (1-5)	<b>0,001</b>
Son altı aydaki okul devamsızlık süresi, medyan (min-maks)	3 (0-5)	6 (5-12)	<b>0,001</b>
Son altı aydaki ebeveynlerin iş devamsızlık süresi, medyan (min-maks)	3 (0-5)	3 (1-5)	>0,05

SD: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum

## Tartışma

Bu çalışmada ilaç uyumu yetersiz olan hastaların hastaneye ve acil servise başvurularının daha fazla olduğunu, daha sık atak geçirdiklerini ve okul devamsızlıklarının daha fazla olduğunu gözlemledik.

Kolşisin etkin ve ucuz bir ilaç olsa da kronik hastalarda ilaç uyumu zamanla azalabilmekte ve hastalık kontrolü zorlaşabilmektedir. Bu nedenle hastaları kolşisin dirençli olarak tanımlamadan önce ilaç uyumlarını değerlendirmek önemlidir. Melikoğlu ve ark.<sup>6</sup> 108 AAA tanılı hastayı incelemiş ve kolşisin cevapsız olarak değerlendirilen hastaların %11'inin aslında ilaç uyumunun yetersiz olduğunu tespit etmişlerdir. Yine başka bir çalışmada, Tekgöz ve ark.<sup>7</sup> AAA tanılı 179 erişkin hastayı değerlendirmiş ve bu hastaların sadece %66,5'inin düzenli kolşisin kullandığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada ilaç uyumunun hastalık seyrine etkisi değerlendirilmemiş, sadece hastaların ilaçlara ilişkin inançları sorgulanmıştır. Biz çalışmamızda ilaç uyumu olmayan hastalarda atak sıklığının, hastaneye ve acil servise başvuru sayılarının, hastane yatış sıklıklarının anlamlı olarak fazla olduğunu bulduk. Bu bulgulara dayanarak ilaç uyumu yetersiz olan hastalarda hastalığın kontrolünün güçleştiği düşündük.

Daha önce farklı hastalık gruplarında yapılan çalışmalar göstermiştir ki ergenlik döneminde hastaların ilaç uyumu azalmaktadır<sup>8,9</sup> ve ilaç tedavileri ergenlik öncesi dönemde ebeveynlerin kontrolü altında iken ergenlik sonrasında bu kontrol azalmaktadır.<sup>10</sup> Benzer şekilde AAA hastalarında yapılan bir çalışmada yaş gruplarına göre tedavi uyumu değerlendirilmiş. Beş yaş altı hastaların diğer yaş gruplarına göre ilaçlarını daha düzenli kullandığı ve ilaç uyumunun 5 yaş altı hastalarda %90,5, 6-11 yaş arası hastalarda %64,4, 12 yaşından büyük hastalarda ise %58,3 olduğu saptanmış. Beş yaşın altındaki hastaların tedavisi ebeveynleri tarafından verilirken, 12 yaşından büyük hastaların çoğu (%85) ilaçlarını kendileri aldığını bildirmişlerdir.<sup>11</sup> Bu çalışmada da benzer şekilde ilaç uyumu olmayan hastaların yaş ortalaması daha yüksek olarak bulunmuştur.

Kolşisin tedavisinin 0,5 mg/gün olarak başlanması önerilir ve ilaç dozu hasta kilo aldıkça 2 mg/gün doza kadar çıkarılabilmektedir.<sup>12</sup> Hasta büyüdükçe kolşisin ihtiyacının artması gün içinde daha çok ilaç içmesine neden olabilmekte ve bu nedenle ilaç uyumu azalabilmektedir. Polat ve ark.<sup>13</sup> yaptıkları bir çalışmada günde tek doz veya ikiye bölünmüş dozda tedavinin aynı etkinlikte olduğunu göstermişlerdir. İlaç uyumunu artırabilmek için tedavinin bölünmüş dozlar yerine tek seferde verilebileceğini savunmuşlardır. Bu çalışmamızda da ilaç uyumu olmayan hastalar günlük daha yüksek dozda kolşisin kullanmaktaydı.

Kronik hastalıkların etkin kontrolü oluşabilecek sekelleri engellemekte yaşam kalitesini ve okul başarısını etkileyebilmektedir. Bu çalışmada da atak nedeniyle okul devamsızlığı ilaç uyumu olmayan çocuklarda daha çok olduğu gösterilmiştir.

Çalışmanın ana kısıtlılığı tek merkezli olması ve hasta sayısının az olmasıdır. Ancak, ülkemizde oldukça sık

görülen AAA hastalığında ilaç uyumunun hastalığın seyrine olan etkisini ortaya koymaktadır. Özellikle zamanla ilaç uyumunu azaldığı göz önünde tutulduğunda kronik hastalığa sahip bireylerin ilaç uyumlarını artırmaya yönelik çalışmalar gerekmektedir.

## Etik Standartlara Uygunluk

Çalışmamız için Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alınmıştır (KAEK/2018.12.65).

## Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Yazar Katkısı

HES, NAA: Çalışmanın tasarımı, veri toplanması ve analizi, kaynak taraması ve makale yazımı

## Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## Kaynaklar

1. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *Inflamm Res.* 2016;9:13-20. doi:10.2147/JIR.S91352
2. Yalçınkaya F, Ozen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:395-398. doi:10.1093/rheumatology/ken509
3. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine.* 2005;84:1-11. doi:10.1097/01.md.0000152370.84628.0c
4. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(4):273-282. doi:10.1053/s0049-0172(03)00137-9
5. Yesilkaya S, Acikel C, Fidancı BE, et al; FMF Arthritis Vasculitis and Orphan disease Research in Paediatric Rheumatology (FAVOR). Development of a medication adherence scale for familial Mediterranean fever (MASIF) in a cohort of Turkish children. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:156-162.
6. Melikoğlu MA, Senel K. Non-response to colchicine in familial Mediterranean fever should be identified accurately. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:2118-2121. doi:10.1111/1756-185X.12374.
7. Tekgöz E, Çolak S, Çınar Fİ, Yılmaz S, Çınar M. Non-adherence to colchicine treatment is a common misevaluation in familial Mediterranean fever. *Turk J Med Sci.* 2021;51:2357-2363. doi:10.3906/sag-2102-328
8. Pelajo CF, Sgarlat CM, Lopez-Benitez JM, et al. Adherence to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32:497-500. doi:10.1007/s00296-010-1774-x
9. Feldman DE, de Civita M, Dobkin PL, Malleson P, Meshefedjian G, Duffy CM. Perceived adherence to prescribed treatment in juvenile idiopathic arthritis over a one-year period. *Arthritis Rheum.* 2007;57:226-233. doi:10.1002/art.22534
10. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487-449. doi:10.1056/NEJMra050100

11. Sönmez HE, Esmeray P, Batu ED, et al. Is age associated with disease severity and compliance to treatment in children with familial Mediterranean fever? *Rheumatol Int.* 2019;39:83-87. doi:10.1007/s00296-018-4123-0
12. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:644-651. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208690
13. Polat A, Acikel C, Sozeri B, et al; FMF Arthritis Vasculitis and Orphan Disease Research in Pediatric Rheumatology (FAVOR). Comparison of the efficacy of once- and twice-daily colchicine dosage in pediatric patients with familial Mediterranean fever-a randomized controlled noninferiority trial. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:85. doi:10.1186/s13075-016-0980-7