

**T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**AILESEL AKDENİZ ATEŞİ TANISI OLAN ÇOCUKLARDA ÇOCUKLUK ÇAĞI  
DEPRESYON ÖLÇEĞİ VE PITTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİNİN FMF  
İÇİN ULUSLARARASI ŞİDDET SKORLAMA SİSTEMİ İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Begüm BARIŞ

**TEZ DANIŞMANI**

Dr. Öğr. Üyesi Fatih BATTAL

Çanakkale/2019

**T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANISI OLAN ÇOCUKLARDA ÇOCUKLUK ÇAĞI  
DEPRESYON ÖLÇEĞİ VE PITTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİNİN FMF  
İÇİN ULUSLARARASI ŞİDDET SKORLAMA SİSTEMİ İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Begüm BARIŞ

**TEZ DANIŞMANI**

Dr. Öğr. Üyesi Fatih BATTAL

Çanakkale/2019

# FAKÜLTE YÖNETİM KURULU KARARI

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Göçme Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
Dr. ~~Beşim~~ **BARIŞ** 'in Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: ~~27/08/2019~~

### TEZ KONU BAŞLIĞI

Ailesel Akdeniz... Ailesi... Tanı... olan... Göçmelerde  
Göçme... Sağlığı... Depresyon... Akut... ve... Pittaburg... Uzun Kalık  
İndeksi... F4F... İhtisalar... Sıddet Skarlar... Sistemi  
ile Karşılaştırılması

Tez Danışmanı: ~~Dr. Beşim~~ **Doç. Dr. Feyzi Fatih BATTAL**

Tez Jürisi Üyeleri:  
Adı Soyadı

~~Doç. Dr. Sema Arayıcı~~

~~Dr. Öğr. Üyesi Feyzi Fatih Battal~~

~~Dr. Öğr. Üyesi Naciye Abdal~~  
~~Çiğdemir~~

İmzası


ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki  
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim  
Kurulunun ~~12.09.2019~~ tarih ve ~~1.30.1.02~~ sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. ~~Tamer~~ **DEMİR**  
Dekan  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerini paylaŐan, mesleğimin inceliklerini öğretene, bu zorlu süreçte sabırla yol gösterene, ufkumu genişletene başta tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Fatih BATTAL ve tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık dönemim boyunca yanımda olan yardımlarıyla hem zorlukları hem de bu güzel zamanları paylaŐtđđım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımı güzelleŐtiren her düŐtüđümde kaldıran, mutluluğumu en içten duygularla paylaŐan canım dostlarıma,

YaŐamımda her anımda yanımda olan, desteklerini bir an bile esirgemeyen, tüm bu süreçte arkamda olan en büyük dayanaklarım Nurgül BARIŞ, Necdet BARIŞ ve Dağhan Cevdet BARIŞ'a,

Benimle sevincimi, üzüntümü, yorgunluğumu paylaŐan; yardımlarıyla hep yanımda olan Burak ÇETİNKAYA'ya

TeŐekkürü borç bilirim.

## ÖZET

### AMAÇ:

Ailesel Akdeniz Ateşi(AAA); Türkiye’de en sık görülen hereditör, otozomal resesif, tekrarlayan serözit atakları ile karakterize bir hastalıktır. AAA kronik inflamatuvar bir hastalık olup takibi uzun sürelidir. AAA’nın çocuk ve ergenlerin ruh sağlığı üzerine olan etkileri henüz yeterince bilinmemekle birlikte bu hastalığa bilişsel ve duygusal belirtilerin yanı sıra konfüzyon, yorgunluk, azalmış motivasyon, uyku bozuklukları, anksiyete ve depresyon eşlik edebilir. AAA’da birçok şiddet skorlaması vardır. Uluslararası FMF grubu uzmanları (Demirkaya ve arkadaşları) AAA’lı hastalarda hastalık şiddetinin belirlenmesinde görüş birliğini sağlamak için kabul gören FMF İçin Uluslararası Şiddet Skorum Sistemi (ISSF) geliştirdi.

Çalışmamızda; AAA hastalarının hem ISSF kriterleri kullanılarak şiddet skorlarını değerlendirmeyi, hem de Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği(ÇDÖ) ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinden(PUKI) faydalanarak uyku ve depresyonla olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

### MATERYAL VE METOT:

Çalışmamıza Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Genel Pediatri ve Sağlam Çocuk polikliniğine başvuran, 6-18 yaş aralığında AAA tanısı ile en az altı aydır kolşisin kullanan 72 katılımcı çalışma grubu olarak dahil edildi. Aynı yaş aralığında 88 sağlıklı katılımcı kontrol grubu olarak alındı. Katılımcıların veli ya da vasisinden bilgilendirilmiş onam formu alınarak katılımcılara sosyodemografik veri formu, ÇDÖ, PUKI uygulandı. ÇDÖ’den 19 puan ve üzerinde alanlar depresyon olarak kabul edildi. PUKI’ den 5 puan ve üzerinde alanlar kötü uyku kalitesine sahip olduğu kabul edildi. Çalışma grubuna ayrıca ISSF uygulandı. Çalışma grubu ISSF ile değerlendirilerek 1-10 arasında skorlarına göre hafif, orta ve şiddetli

olarak sınıflandırıldı. İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 20. 0 programı kullanılmıştır.

## **BULGULAR:**

Araştırmamıza %48,6'sı (n=35) kız cinsiyette 72 hasta, kontrol grubunda %50'si (n=44) kız cinsiyette olmak üzere 88 kişi toplam 160 olguya ulaşıldı. Araştırmamızda AAA grubunun yaş ortalaması  $10,6\pm 3,3$  yıldır; kontrol grubunun yaş ortalaması  $11,5\pm 3,1$  yıldır. AAA grubunun şikayet başlangıç yaşının ortalaması  $6,2\pm 3,3$  yıldır. Tanı yaşının ortalaması ise  $7,9\pm 3,4$  yıldır. Çalışmamızdaki hastalarımızın ilaç başlama yaşının ortalaması  $7,9\pm 3,4$  yıldır.

Çalışmamızda AAA grubumuzun ISSF ile ortalama puanı  $2,4\pm 1,2$  puandır.

Çalışmamızda AAA grubunun ÇDÖ puanı ortalaması  $8,2\pm 5,3$  puandır, PUKI puan ortalaması  $3,0\pm 2,3$  puandır. Kontrol grubunun ÇDÖ ve PUKI puanları çalışma grubuna göre daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p=0,048$  ve  $p=0,0001$ )

Araştırmamızda AAA grubumuzun ÇDÖ sonuçlarını karşılaştırdığımızda homozigot mutasyona sahip hastaların ortalama puanlarının, heterozigot ve birleşik heterozigot mutasyona sahip hastalara göre daha yüksek olduğunu saptadık; PUKI sonuçlarına baktığımızda homozigot ve heterozigot mutasyona sahip kişilerin aynı sonuca ve birleşik heterozigot hastalara göre daha yüksek olduğunu saptadık. Ancak PUKI ve ÇDÖ sonuçlarında genetik mutasyonlara göre istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. ( $p= 0,327$  ve  $p=0,997$ )

Çalışmamızda AAA grubunda ÇDÖ puanlarını kız, erkek cinsiyet ve yaş gruplarına göre karşılaştırdığımızda; istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. ( $p=0,277$  ve  $p=0,575$ ) Ayrıca AAA grubunda ISSF puanlarını cinsiyet ve yaş gruplarına göre karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. ( $p=0,546$  ve  $p=0,362$ )

Çalışmamıza katılan AAA hastalarını ISSF'ye göre yapılan şiddet skorlamasında hafif olarak sınıflandırılan hastaların %25,6'sında (n=11) kötü uyku kalitesi saptanmıştır, orta şiddetteki hastalığa sahip kişilerin %17,9'unun

(n=5) uyku kalitesi kötü bulundu. Ağır hastalığa sahip bir kişinin de PUKI puanı beşin üzerinde olup kötü uyku kalitesine sahiptir. Ancak her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. (p=0,146)

Araştırmamızda AAA hastalarında PUKI ile ÇDÖ puanları karşılaştırıldığında; kötü uyku kalitesine sahip kişilerin %11,8'inde (n=2) depresyon puanı yüksek saptanmıştır. Bu iki grubu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.(p=0,201)

Çalışma grubunda PUKI puanı ile depresyon puanı arasında pozitif yönlü orta düzeyli korelasyon saptandı (r: 0,313, p=0,007). Çalışma grubunda ISSF puanı ile PIKU ve depresyon puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0,05)

## **SONUÇ:**

Çocuk ve ergenlerde AAA hastalarında depresyon, uyku kalitesini ve ilişkili faktörleri değerlendiren literatürdeki ilk çalışmalardan birini sunuyoruz. Çocuk AAA hastalarında uyku ve ruh halinin ne aşamada olduğu net olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın AAA hastalarının uyku ve depresyon durumunu değerlendirilmesi açısından literatüre farklı bir bakış açısından katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte AAA hastalarının uyku kalitesini ve duygudurumlarını etkileyen mekanizmaları aydınlatmaya yönelik uzun süreli takipleri olan daha büyük bir popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Tekrarlayan, karın ağrısı, ateş, şiddet, depresyon, uyku

## **ABSTRACT**

### **OBJECTIVE:**

Familial Mediterranean Fever (FMF); the most common hereditary, autosomal recessive disease in Turkey and it is characterized by recurrent attacks of serositis. FMF is a chronic inflammatory disease with a long-term follow-up. FMF's child and adolescent mental health effects on the disease but have not yet learned cognitive and emotional symptoms as well as confusion, fatigue, decreased motivation, sleep disorders, anxiety and depression can be accompanied. There are several severity scores in FMF. International FMF group experts (Demirkaya et al.) Developed the International Severity Scoring System (ISSF) scoring system to ensure consensus in determining disease severity in patients with FMF.

In this study; We aimed to evaluate severity scores of FMF patients using ISSF criteria and to investigate the relationship between sleep and depression by using the Childhood Depression Inventory(CDI) and Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI).

### **METHODS:**

In Çanakkale 18 Mart University Faculty of Medicine Hospital, Department of Pediatrics, General Pediatrics Policlinic; A total of 72 participants who had been using colchicine for at least six months with the diagnosis of FMF between 6-18 years of age were included in the study group. Sociodemographic data form, CDI, PSQI were applied to the participants after obtaining informed consent form from the parents or caregivers. Patients with a score of 19 or above from the CDI questionnaire were accepted as depression. Those with a score of 5 or more from PSQI were considered to have poor sleep quality. ISSF questionnaires for FMF were also administered to the study group. The study group was evaluated by ISSF and classified as mild, moderate and severe



according to their scores between 1-10. SPSS for Windows 20.0 program was used for statistical analysis.

## **RESULTS:**

In our study there are 160 participants, 48.6% (n = 35) girls were included in the FMF group, control group consisted of 88 people, 50% of whom were female (n = 44). The mean age of the FMF group was  $10.6 \pm 3.3$  years; The mean age of the control group was  $11.5 \pm 3.1$  years. The mean age of onset of complaints was  $6.2 \pm 3.3$  years, mean age of diagnosis was  $7.9 \pm 3.4$  years, mean age of onset of medication was  $7.9 \pm 3.4$  years.

The mean score of the FMF group with the ISSF for FMF was  $2.4 \pm 1.2$  points.

The mean CDI score of the FMF group was  $8.2 \pm 5.3$  points and the PSQI score was  $3.0 \pm 2.3$  points. The CDI and PUKI scores of the control group were higher than the FMF group and this difference was statistically significant. ( $p = 0.048$  and  $p = 0.0001$ )

When we evaluated the results of CDI the FMF group, we found that the average scores of patients with homozygous mutation were higher than those with heterozygous and combined heterozygote mutations. When we look at the PSQI results, we found that individuals with homozygous and heterozygous mutations had the same results and had higher results than combined heterozygous patients. However, we did not find any statistically significant difference in PSQI and CDI results compared to genetic mutations ( $p = 0.3327$  and  $p = 0.997$ ).

In the FMF group, we did not find any statistically significant difference when we evaluated the CDI scores according to gender and age groups ( $p = 0.277$  and  $p = 0.575$ ).

When we compared ISSF scores according to gender and age groups in the FMF group, no statistically significant difference was found. ( $p = 0.546$  and  $p = 0.362$ )

In FMF study, we found poor sleep quality in 25.6% (n = 11) of the patients classified as mild in severity scoring according to ISSF and sleep quality was found to be poor in 17.9% (n = 5) of the people with moderate severity. A person with severe illness also has a PSQI score above five and has poor sleep quality. However, no statistically significant difference was found between the three groups. (P = 0.146)

When compared with PSQI and CDI scores in the FMF group; Depression scores were high in 11.8% (n = 2) of patients with poor sleep quality. When we compared these two groups, there was no statistically significant difference (p = 0.201).

In the FMF group, we found a moderate positive correlation between PSQI score and depression score. (r: 0.313, p = 0.007). No statistically significant correlation was found between ISSF score and PSQI and depression scores in the FMF group (p> 0.05).

## **CONCLUSION:**

We present one of the first studies in the literature to evaluate depression, sleep quality and related factors in children and adolescents with FMF. What is not known is how children sleep and mood stage in patients with FMF. We think that our study will contribute to the literature in terms of evaluating sleep and depression status of FMF patients. However, a larger population of studies with long-term follow-up to elucidate mechanisms affecting sleep quality and mood in patients with FMF is needed.

**Key Words:** Recurrent, abdominal pain, fever, depression, sleep

# İÇİNDEKİLER

<b><u>DİZİN</u></b>	<b><u>SAYFA NUMARASI</u></b>
ONAY SAYFASI .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	vii
KISALTMALAR .....	xiv
TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Tanım .....	2
2.2. Epidemiyoloji .....	2
2.3. Genetik.....	3
2.4. Genotip-Fenotip İlişkisi .....	3
2.5. Patogenez .....	4
2.6. Klinik Bulgular.....	7
2.6.1. Ateş.....	8
2.6.2. Karın Ağrısı.....	8
2.6.3. Göğüs Ağrısı.....	8
2.6.4. Eklem Tutulumu.....	9
2.6.5. Cilt Tutulumu.....	10

2.6.6. Skrotal Tutulum.....	10
2.6.7. Nörolojik Tutulum.....	11
2.6.8. Splenomegali, Hepatomegali.....	11
2.6.9. Pelvik Tutulum, Gebelik ve Fertilite.....	11
2.6.10. Vaskulit.....	11
2.6.11. Amiloidoz.....	12
2.7. Laboratuvar.....	13
2.7.1. Lökositoz.....	14
2.7.2. C-Reaktif Protein .....	14
2.7.3. Eritrosit Sedimentasyon Hızı.....	15
2.7.4. Fibrinojen.....	15
2.7.5. Serum Amiloid A.....	16
2.7.6. Beta-2 mikroglobulin.....	16
2.7.7. Haptoglobulin.....	16
2.7.8. Kompleman C3 ve C4.....	17
2.8. Tanı.....	17
2.9. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	19
2.10. Ayırıcı Tanı.....	23
2.10.1. Periyodik Ateş, Aftöz stomatit, Farenjit ve Adenopati Sendromu .....	24
2.10.2. Hiperimmünglobulin D Sendromu .....	24
2.10.3. Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom .....	25

2.10.4. Muckle-Wells Sendromu , Ailesel Soğuk Ürtikeri ve Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Artikuler sendrom .....	25
2.11. Tedavi.....	26
2.12. Uyku.....	30
2.12.1. Uyku Fizyolojisi.....	30
2.12.2. Uyku/Uyanıklık Döngüsü.....	31
2.12.3. Uykunun Evreleri.....	31
2.12.4. Okul Döneminde Uyku (6-12 yaş).....	32
2.12.5. Ergenlik Döneminde Uyku (13-18 yaş).....	32
2.12.6. Uyku ve Psikopatoloji İlişkisi.....	33
2.12.7. Kronik Hastalıklarda Uyku.....	34
2.12.8. Romatolojik Hastalıklarda Uyku.....	34
2.12.9. Uyku Yoksunluğu-İnflamasyon-Ağrı.....	35
2.12.10. Romatolojik bozukluklar, uykusuzluk, ağrı ve depresyon.....	35
2.12.11. Romatolojik Hastalıklarda Uyku, Depresyon Ve Yaşam Kalitesi İlişkisi .....	35
2.13. Depresyon.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Veri Toplama Araçları.....	39
3.1.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	39
3.1.2. Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği.....	39
3.1.3. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi .....	40

3.1.4. FMF için uluslararası şiddet skorlama sistemi .....	40
3.2. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ .....	63
7. KAYNAKLAR.....	64
8. EKLER.....	77
8.1 Etik Kurul Onayı .....	77
8.2 Sosyodemografik Veri Formu.....	78
8.3 Çocuklar için Depresyon Ölçeği.....	79
8.4 Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi.....	83
8.5 FMF için uluslararası şiddet skorlama sistemi.....	87

## KISALTMALAR

AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
AA	Amiloid Associated
AL	Amiloid Light Chain
ARA	Akut Romatizmal Ateş
b-2MG	beta-2 mikroglobulin
CDI	Children's Depression Inventory
CINCA	Kronik infantil kutanöz artropati
CRP	C-Reaktif Protein
ÇDÖ	Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
ELE	Erizipel benzeri eritem
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FCAS	Ailesel Soğuk Ürtikeri
FMF	Familial Mediterrean Fever
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HIDS	Hiperimmünlobulin D Sendromu
HSP	Henoch-Schonlein Purpurası
IL	Interlökin

ISSF	FMF İçin Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi
MWS	Muckle-Wells Sendromu
NREM	Hızlı göz hareketlerinin olmadığı
PAN	Poliarteritis Nodosa
PHAPA	Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PUKI	Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
REM	Hızlı göz hareketleri
SAA	Serum Amiloid A
TNF	Tumor Nekrozis Faktör
TRAPS	Tümör nekrozis faktör asosiye periyodik ateş sendromu



## TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>DİZİN</b>	<b>SAYFA NUMARASI</b>
Tablo 2.1 Livneh Kriterleri.....	18
Tablo 2.2 Tel-Hashomer AAA Tanı Kriterleri.....	19
Tablo 2.3 Pras Skorlama.....	20
Tablo 2.4 Mor Skorlama.....	21
Tablo 2.5 Ailesel Akdeniz Ateőı için Uluslararası Ağırlık Skorlama Sistemi.....	22
Tablo 2.6 Ailesel Akdeniz Ateőı Ayırıcı Tanısı.....	23
Tablo 2.7 Kolşisinin muhtemel etki mekanizmaları.....	27
Tablo 2.8 DSM-5 Major Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri.....	37
Tablo 4.1 Ailesel Akdeniz Ateőı ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri.....	41
Tablo 4.2 Ailesel Akdeniz Ateőı grubunun Şikayet başlangıç, tanı ve ilaç başlangıç yaşları.....	42
Tablo 4.3 Ailesel Akdeniz Ateőı grubunda saptanan genetik mutasyonlar.....	43
Tablo 4.4 Ailesel Akdeniz Ateőı ve kontrol gruplarının ölçek puanları.....	44
Tablo 4.5 Ailesel Akdeniz Ateőı grubunda yaş grupları ile Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin karşılaştırılması.....	44
Tablo:4.6 Ailesel Akdeniz Ateőı grubunda hastaların, hastalık Şiddeti ile uyku kalitesi bileşenlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.7 Ailesel Akdeniz Ateőı grubunda genetik gruplarına göre Çocuklar için Depresyon Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi ve FMF için Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi puanlarının karşılaştırılması.....	47

Tablo 4.8 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda yaş grupları ile Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeğinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.9 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda cinsiyet ile Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği puanlarının karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.10 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda yaş grupları ile FMF için Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.11 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda Cinsiyet ile FMF için Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi karşılaştırılması .....	50
Tablo 4.12 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda FMF için Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi puanlarına göre Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi puanlarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.13 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi puanlarının Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği puanları ile karşılaştırılması .....	51
Şekil 1. Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği ile Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi korelasyonu.....	52
Şekil 2. Kontrol grubunda Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği ile Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi korelasyonu .....	53

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ailesel Akdeniz ateşi; otozomal resesif ve otoinflamatuvar bir hastalıktır; kendini sınırlayıcı tarzda olan tekrarlayan ateş, poliserözit, peritonit, plevrit ve artrit ile seyreden ataklarla karakterizedir. Tanı; tanı kriterleri (tablo 2.1 ve tablo 2.2), kolşisine cevap ile konulmakta ve MEFV gen mutasyonu ile desteklenmektedir (1,2). AAA hayat boyu devam eden bir hastalıktır ve tedavi için sürekli kolşisin kullanmayı gerektirir (3,4). Kolşisin; hastaların sağlık durumlarını büyük ölçüde geliştirmekte, atakların şiddetini ve sıklığını sınırlamaktadır ve önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden (örneğin: amiloid nefropati) korumaktadır (5,6).

Depresyon ve anksiyete bozuklukları tıbbi olarak kronik hasta olan çocuk ve ergenlerde daha sıktır, bu duygudurum bozukluklarının varlığı hastalığın sonuçlarını ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Bir çalışmada AAA'lı çocuk ve ergenlerin sağlıklı kontrollere göre hastalık şiddeti ve atak sayıları ile ilişkili depresyon sıklığının sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (13).

Astım, diyabet, epilepsi, kistik fibrozis gibi kronik medikal durumlarda anksiyete ve depresyon prevalansının arttığı gösteren çalışmalar vardır (7-11). Ayrıca yapılan çalışmalarda AAA nedeni ile uzun dönem kolşisin kullanan hastaların depresyon sıklığı sağlıklı yaşlıları ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda saptanmıştır (12-14). İlaveten artmış depresyon ve anksiyete sıklığının yanında bu hastalarda uyku problemleri de karşımıza daha sık çıkmaktadır (15).

Ailesel Akdeniz Ateşinde birçok şiddet skorlaması vardır. En yaygın kullanılanlar Pras ve arkadaşları (16) ile Mor ve arkadaşları (17) tarafından geliştirilen şiddet skorlamalarıdır. Bunlar arasında tam bir fikir birliği yoktur. Kalkan ve arkadaşları istatistiksel olarak bu iki skorlama sisteminin tutarlı olmadığını göstermiştir (18). Uluslararası FMF grubu uzmanları (Demirkaya ve arkadaşları) AAA'lı hastalarda hastalık şiddetinin belirlenmesinde görüş birliğini sağlamak için geniş kabul görececek 9 parametre ile 10 puan üzerinden

puanlayarak hafif, orta şiddetli veya ağır şiddetli olarak değerlendiren sağlam bir rehber (ISSF) geliştirdi (19).

Ailesel Akdeniz Ateşi kronik inflamatuvar bir hastalık olup takibi uzun sürelidir. Bu hastalığın çocuk ve ergenlerin ruh sağlığı üzerine olan etkileri henüz yeterince bilinmemekle birlikte bu hastalığa bilişsel ve duygusal belirtilerle birlikte konfüzyon, yorgunluk, azalmış motivasyon, uyku bozuklukları, anksiyete ve depresyon eşlik edebilir. Çalışmamızda; hem AAA hastalarının ISSF kriterleri kullanılarak şiddet skorlarını hem de bu hastaların ÇDÖ ve PUKI'den faydalanarak uyku ve depresyonla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi; Türkiye'de en sık görülen herediter, otozomal resesif, inflamatuvar ve tekrarlayan serözit atakları ile karakterize bir hastalıktır (20,21).

### 2.2. Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz Ateşi sıklıkla Doğu Akdenizden köken alan toplumlarda; özellikle Türkler, Ermeniler ve Araplarda görülen bir hastalıktır. Bunun dışında İtalya, Yunanistan, Belçika ve Küba'da da hastalık tarif edilmiştir (22,23).

Tekrarlayan ateş sendromları içinde en yüksek prevalansa sahip olan hastalık AAA'dır. Literatürdeki AAA ile ilişkili araştırmalarda Türkiye'de AAA prevalansı kaynaklara göre 1/400 ve 1/1000 arasındadır, bu verilere göre ülkemizde tahmini olarak 100.000'in üstünde AAA hastası yaşamaktadır (20). Türkiye'de adının aksine Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok, aile kökenleri Kastamonu, Sinop, Tokat, Sivas, Ankara, Erzincan, Çorum, Çankırı, Kayseri, Malatya, Kars,

Erzurum, Ağrı ve Erzincan'a dayanan kişilerde daha sık karşımıza çıkmaktadır. Coğrafi bölge dağılımı açısından ise; Batı ve Orta Karadeniz, İç ve Doğu Anadolu bölgelerinden köken alan hastaların oranı diğer bölgelere göre daha baskındır (21,24).

### **2.3. Genetik**

MEFV geni 1997 yılında uluslararası FMF Konsorsiyumu ve Fransız FMF Konsorsiyumu olarak iki kuruluş birbirinden bağımsız şekilde 16. kromozomun kısa kolunda klonlandı. MEFV geni 781 aminoasitten oluşmaktadır; Fransızlar tarafından latince bizim deniz (Akdeniz) anlamına gelen "marenostri", uluslararası grup tarafından yunanca ateş anlamına gelen "pyrin (pyrexia)" olarak adlandırılan proteini kodlamaktadır. En sık görülen mutasyonların dördü (M694V, V726A, M694I, M680I) 10. ekzonda iken, E148Q ise 2. ekzonda saptanmıştır (25,26). Yapılan çalışmalarda, diğer ırklarda olduğu gibi Türklere de en sık M694V mutasyonu saptanmıştır (26,27). Amiloidoz görülen hastalarda da sık saptanması nedeni ile amiloidoz ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (28). AAA hastaları mutasyonu homozigot veya birleşik heterozigot (bir allelde farklı diğerinde farklı mutasyon) olarak taşırlar. Hastaların yaklaşık yüzde sekseninde mutasyon saptanırken diğerlerinde klinik belirtiler görülmesine rağmen, mutasyon saptanamamaktadır (27).

### **2.4. Genotip ve Fenotip İlişkisi**

Genotip ile fenotip arasındaki ilişkiye baktığımızda net bir fikir birliği yoktur. M694V mutasyonunun taşıyıcı kromozomlarında görülme sıklığının Kuzey Afrika'da %97, Irak Yahudilerinde %37, Ermenilerde %25 olduğu bildirilmiştir. Bu dağılım amiloidoz sıklığı ile uyum gösterdiği saptanmıştır. Hanadi Mattit ve arkadaşları yaptığı çalışmada M694V homozigot kişilerde hastalığın daha erken başladığını, artrit ve plöritin iki kat fazla olduğunu, amiloidozun ise daha sık ve daha erken başladığını bildirmiştir (29). V726A mutasyona bakıldığında ise

Non-Askenazi Yahudiler, Dürziler, Ermeniler ve Irak Yahudilerinde daha sık olduğu görülmüştür. Bu etnik gruplarda amiloidoz daha az görülmektedir. Bu veriler M694V mutasyonunun amiloidoz riskini artırdığını, V726A mutasyonunun ise azalttığını düşündürse de; V726A mutasyonu olan hastalarda da amiloidoz görülmektedir (30). Türkiye’de Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından yapılan fenotip-genotip çalışmasında 167 AAA tanısı ile takip edilen hastada herhangi bir mutasyonu homozigot veya birleşik heterozigot taşımanın hastalığın şiddetini ve amiloidoz gelişimini belirlemediği saptanmıştır (31). Çağlar ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer fenotip-genotip çalışmasında 81 AAA tanısı ile takip edilen hastada M694V genotipinde amiloidoz gelişme sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca M694V homozigot hastalarda artrit ve ağır hastalık görülme sıklığının da daha fazla görüldüğü saptanmıştır (32). Türk AAA Çalışma Grubu verilerinde ise M694V mutasyonu ve amiloidoz arasında ilişki bulunamamıştır (20). Sonuç olarak; MEFV geni fenotipi tek başına etkilememekte ve diğer tanımlanmayan genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (20-23).

## 2.5 PATOGENEZ

Ailesel Akdeniz Ateşinin etyopatogenezinin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte immünolojik olayların rol oynadığına yönelik güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Ataklar esnasında bakıldığında inflamasyonun bulunduğu bölgelerde nötrofillerin artışının gözlenmesi üzerine nötrofil fonksiyonları ile ilgili çalışmalara bilim adamları yönelmişlerdir. Bu çalışmalar sonucunda AAA’da nötrofil fonksiyonlarının normal olduğu görülmesine rağmen AAA olmayan hastaların nötrofilleri ile karşılaştırıldıklarında bazı fonksiyonel farklılıkları olduğu saptanmıştır (33).

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının atak dönemlerinde akut faz reaktanlarının; C reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA), yükseldiği saptanmıştır. Bu nedenle akut faz yanıtından sorumlu tutulan sitokinler ile çalışmalar yaparak AAA patogenezi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda AAA

hastalarının atak döneminde bakılan İnterlökin (IL)-2, IL-6, IL-8 ve Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (34). Tüm bunlara karşın yapılmış başka çalışmalara bakıldığında ataksız dönemdeki AAA hastalarında ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında CRP değerlerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ataklar arasında saptanan akut faz değerlerinin yüksekliği bize subklinik inflamasyonu göstermekte ve ataklar arasında çıkan şikayetlerin bu inflamasyon kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür (35).

TNF- $\alpha$ ; IL-1 yapımını aktive ederek vücut ısısını arttırmış olur böylece nötrofilleri aktifleştirir, endotel hücre düzeyinde adezyon molekül ekspresyonu indüklenir, endotel hücrelerine lökosit adezyonu sağlanır. TNF- $\alpha$ , IL-6 salınımını, akut faz yanıtını ve lökotrien oluşumunu da indükler. Kolşisinin bu sitokinleri baskılayarak inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (36).

Aisen ve arkadaşları 1985 yılında AAA'lı hastaların serumlarında 5, 9 ve 13 hidroksi eikosotetraenoik asidi yüksek saptamıştır. 5, 9 ve 13 hidroksi eikosotetraenoik asid lipooksijenaz yolunun ürünleridir. Bu yağ asitlerinin nötrofil agregasyonunu ve lizozomal enzimlerin salınımını artırdığı gösterilmiştir. Dolaşımda lipooksijenaz yolunun ürünlerinin artması enzimatik bir bozukluğun göstergesi olabilir (37).

Shohat ve arkadaşları 1989 yılında lipokortin eksikliğini temel alan bir mekanizma üzerine çalışmıştır. Buna göre AAA'lı hastalarda lipokortin eksikliği olduğunda araşidonik asit ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınımı artmaktadır çünkü fosfolipaz A2 baskılanmamaktadır. Adenil siklaz aktivitesini artıran durumlarda da inflamasyon tetiklenmektedir bunun sebebi ise lipokortinlerin inhibe edici etkisi ortadan kalkmasıdır. Bu mekanizmayla AAA'nin neden steroid tedavisinden fayda görmediği de açıklanabilir (38).

Ailesel Akdeniz Ateşi için bir diğer hipotez ise; eklem ve periton sıvılarında bulunan C5a ile ilişkilidir. Peritoneal ve sinovyal sıvılar sağlıklı bireylerde komplemanın C5a fragmanının kemotaktik aktivitesini engelleyen inhibitör bir protein taşırlar. C5a inflamatuvar mediyatör olup, nötrofiller için güçlü bir

kemotaktik etkiye sahiptir. C5a inhibitör protein ise hem C5a'yı hem de güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan IL-8'i inhibe eder. AAA hastalarının eklem ve periton sıvılarına bakıldığında C5a inhibitör proteinin normal düzeyinin altında olduğu ve buna bağlı olarak inflamasyonun ortaya çıkabileceği fikri öne sürülmüştür. Bir diğer yapılan çalışmalarda serumda IL-8 düzeylerinin artmış saptanması; IL-8 salınımının da proinflamatuvar yanıtta rol oynadığına yönlendirmiştir. Sitokinlerdeki bu değişiklikler AAA patogenezinde ikincil nedenleri açıklayabilmektedir (39).

Ailesel Akdeniz Ateşi patogenezinde bu hipotezlere ilaveten MEFV geninin keşfi de ışık tutmuştur. MEFV geni; 781 aminoasitten oluşan pyrin/marenostrin de denilen 5 alt parçası olan, mikrotübüllerle birlikte olgun nötrofil ve monositlerden salınan sitoplazmik bir proteini kodlamaktadır. Bu protein lökositler üzerinde otoregulator mekanizma ile immün yanıtı inhibe ederek inflamasyonu baskı altına aldığı öne sürülmektedir (40).

Ailesel Akdeniz Ateşi patogenezinde sorumlu tutulan bir diğer mekanizma ise pyrin mekanizmasıdır. Pyrin monositlerin sitoplazmasında bulunmaktadır ve tübülünlerle etkileşir, mikrotübüllerde lokalize olur. Bu da bize tedavide kullanılan kolşisinin etki mekanizmasının açıklanmasına yardımcı olabilir. IL1b; proinflamatuvar bir sitokindir. Pyrin, interlökin (IL)-1b aktivasyonunu düzenleyici rol oynar ve nükleer faktör kB (NFkB) aktivasyonunu ve apoptozu inhibe eder. Bu sitokin inaktif bir prekursorla eksprese edilmesinin ardından kaspaz-1 tarafından bölünerek aktif IL-1b ya dönüşür. Kaspaz-1'in kendisi aktive olabilmek için öncelikle inflammasome olarak adlandırılan bir protein kompleksi ile etkileşime girmesi gerekmektedir. Kaspaz-1 ve IL-1b'nin aktivasyonuna katılan inflammasome kompleksleri ise cryopyrin veya NALP3 inflammasomudur (41).

Pyrinin IL1b aktivasyonunda 2 farklı hipotez mevcuttur. İlk hipotez; sekestrasyon hipotezidir. Bu hipotezde AAA mutasyonları pyrinin inhibisyon reaksiyonları ile etkileşerek; IL1b aktivasyonunun regulasyonunu azalma yönünde sonuçlandırmasıdır (40,41). İkinci hipotez ise Yu ve arkadaşları tarafından önerilmiş olup günümüzde tüm bileşenleri ile belirlenememiş olsa da



pyrinin IL1b aktivasyonu için kendi spesifik inflammasomunu oluşturduğu şeklindedir (42,43).

Normal pyrin proteini kaspaz-1 aktivasyonu ve sonuçta IL-1 beta üretimini düzenlemek için direkt olarak AAA mutasyonlarının yerleştiği yer olan C terminal B30.2 domaini ile etkileşim gösterir. Bu birikim sonucunda AAA'lı hastalardaki mutasyonları oluşturur ve daha az IL-1 beta aktivasyonuna yol açar bu daha az aktivasyon nedeni ile IL-1 cevapsızlığı oluşur ve inflammatuar ataklarda artış ile sonuçlanır (43).

## 2.6 KLİNİK BULGULAR

Ailesel Akdeniz Ateşi çocukluk döneminde genellikle semptomların görülmeye başladığı bir hastalıktır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada AAA tanısı alan hastalarda belirtilerin ortalama 9,6 yaşında başladığı, hastaların ortalama 16,4 yaşında tanı aldıkları saptanmıştır (20). AAA ataklar ile seyreden karakteristik olarak ateş ve ateşe eşlik eden poliserozit tutulumunun tekrarlaması ile karşımıza çıkar (2). Atak süresi hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir, genellikle 12-96 saat aralığında sürmekte ve tedavi gerektirmeksizin iyileşmektedir. Hastalar ataklar dışında asemptomatiktir. Hastaların atak sıklığı haftada bir ile yılda bire kadar değişebilen periyodlarla tekrarlayabilir (44).

Hastalar MEFV mutasyonu ile beraber AAA'nın tipik bulgularını taşıyor ise Fenotip-I olarak adlandırılır; ancak hastalar ilk bulgu olarak amiloidoz ile karşımıza geliyorsa ve öncesinde AAA ile ilişkili herhangi bir atak geçirmedi ise Fenotip-II, eğer hiçbir klinik bulgu olmadan yalnızca genetik olarak AAA ile uyumlu ise Fenotip-III olarak adlandırılır (27).

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının atakarında en sık karşımıza çıkan semptom ve bulguları ateş (%96), peritonit (%91), plerözi (%57), artrit veya artralji (%45), eripizel benzeri eritem (ELE) (%13) ve amiloidoz (%2) dur (27). Türkiye AAA Çalışma Grubu'nun 2005 yılında yapmış olduğu çalışmada da benzer sıklıklarda; ateş (%92,5), peritonit (%93,7), plerözi (%31,2), artrit veya artralji

(%47,4), amiloidoz (%12,9) ve amiloid olmayan glomeruler hastalık (%0,8) olarak bildirilmiştir (20).

### **2.6.1 ATEŞ**

Ailesel Akdeniz Ateşi nedeni ile takip edilen hastalardaki en sık semptomdur. 38-40 °C bulan yüksek ateş on iki saat ile üç gün arasında sürebilir. Ateş erken çocuklukta AAA'nın ilk ve tek bulgusu olarak saptanabilir. Ateşsiz atak az sayıda hastada görülür. Bu olgularda ateş hasta tarafından fark edilmeyecek kadar az yüksektir. Kolşisin tedavisi alan hastalarda atak sırasında ateş görülmeyebilir (45,46).

### **2.6.2 KARIN AĞRISI**

Karın ağrısı; AAA'da %90-95 sıklıkla görülen klinik başka bir durumdur (20). Karın ağrısı ani ataklar şeklinde, prodromal bulgusu olmadan başlar. AAA'da ağrı başlangıçta lokalize olabilir ancak kısa sürede tüm karna yayılır ve şiddeti değişir. Öyle ki; hafif bir şişkinlikten ağır peritonit gibi farklı formlarda karşımıza çıkabilir. Hastanın fizik muayenesinde rebound, hassasiyet ve karında distansiyon akut batın tablosunu taklit edecek kadar ağır klinik görülebilir. Bir çalışmada bu dönemlerde apendektomi oranı %40'lara ulaştığı bildirilmiştir (47). Ayrıca barsak seslerinin yokluğu ve radyografik olarak ince barsakta multiple küçük sıvı seviyelerinin görülmesi durumunda akut batına neden olabilecek diğer durumların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Karın ağrısı atakları 24-48 saat içerisinde geriler ve hasta ataksız dönemdeki gibi iyilik haline geri döner (31).

### **2.6.3. GÖĞÜS AĞRISI**

Çocukluk çağında göğüs ağrısı AAA ataklarında sık karşılaşılan diğer bir klinik durumdur. AAA hastalarında göğüs ağrısının ortalama görülme sıklığı %25-80

arasında değişmekte olup; ülkemizde bu oran 2005 yılında Tunca ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada %31 olarak bildirilmiştir (20). Plörit göğüs ağrısının en sık sebebini oluşturur. Ağrı çoğu zaman unilateral ve inspiyumla artar. Plörit atağı 24-72 saat kadar devam ederek, kendiliğinden düzelir. Bazen plevral efüzyon da eşlik edebilir, ancak bu hastalarda atak sonrası tedavisiz hızla düzelme görölmesi nedeni ile enfeksiyondan ayırt edilebilir (45-47). Bazı hastalarda göğüs ağrısı ataklarına perikardit neden olabilir. Perikardit AAA'lı hastalardaki sıklığı %0,5 olarak bildirilmiştir. Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, öne eğilmekle azalan sırt üzeri yatarken artan vasıftadır. EKG'de ST elevasyonu ve ekokardiyografide perikardiyal efüzyona ait bulgular saptanmaktadır (49).

#### **2.6.4. EKLEM TUTULUMU**

Ailesel Akdeniz Ateşi ataklarında en sık görölen bulgulardan biridir. Olguların %70'i artrit, %30 olguda ise artralji şeklindedir. Türk AAA çalışma grubu verilerine bakıldığında artrit görölme sıklığı %47.4'dür (20). Artralji, myalji gibi diğer belirtiler de değerlendirildiğinde hastaların %72 sinde kas-iskelet sistemi bulgularının ortaya çıktığı görölmektedir. AAA'daki artrit çoğunlukla alt ekstremitededir; gezici olmayan, non-eroziv, sekel bırakmayan akut bir monoartrittir. En sık tutulan eklem ise ayak bileği ve diz eklemidir. Omuz, temporomandibular ve sternoklavikular eklemler de etkilenebilir (50).

Ailesel Akdeniz Ateşi artrit; ilk 24 saatte yüksek ateşle birlikte ortaya çıkar, genellikle alt ekstremitenin diz, ayak bileği gibi büyük eklemlerinden birini tutar ve belirti ve bulguların 24-48 saatte en şiddetli halini alıp, sonrasında skar bırakmadan kaybolur. Sıklıkla steril sinovyal effüzyon mevcuttur (30).

Artriti olan hastalarda erizipel benzeri eritem, myalji ve vaskülit, eklem tutulumu olmayan AAA hastalarına göre daha sık göröldüğü saptanmıştır. AAA hastalarının bazen tek bulgusu tekrarlayan akut monoartrit olabilir. Bu hastaları

akut monoartrit atakları ile giden gut, romatoid artrit gibi hastalıklardan ayırmak zor olmaktadır. AAA'lı hastaların %5'inde bir ayı geçen uzamış artrit atakları ortaya çıkar. Bu hastalarda kronik eklem hasarı oluşumu çok nadirdir (6).

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında eklem tutulumunun daha nadir görülen şekli de HLA-B27'nin negatif olduğu spondiloartropatidir. Bu hastalarda sıklıkla tek taraflı veya iki taraflı sakroileit, tekrarlayan entezit ve radyografik spinal tutulumunun saptandığı sırt ve boyun ağrısı görülür. Spondiloartropati kolşisin tedavisine yanıt vermez ancak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve ikinci basamak antiromatizmal ilaçlar ile tedaviden yarar görür (51).

Ayrıca artrit ile genotip arasında bir ilişki saptanmıştır. M694V homozigot hastalarda artrit diğer mutasyonları taşıyanlardan daha sık olarak ortaya çıktığı görülmüştür (20).

### **2.6.5. CİLT TUTULUMU**

Cilt bulguları hastaların %7 ile %41'inde saptanmaktadır. AAA hastalarında en sık görülen cilt bulgusu erizipel benzeri eritemdir ve AAA'lı Türk çocuklarının %11'inde görülür. ELE; düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde olan döküntüye verilen isimdir. Sıcak, ağrılı ve şiş olup 10 ile 35 cm'lik bir alanı kaplar. Çoğunlukla alt ekstremitede ayak bileği ile diz arasında bulunur. Tek taraflı ya da simetrik olabilir. 2-3 gün içinde kendiliğinden gerileme gösterir. ELE'nin ayak bileğinde artrit olan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır (20-22).

### **2.6.6. SKROTAL TUTULUM**

Orşit, AAA'nın ilk bulgusu olarak görülebilir. Tunika vajinalisin inflamasyonu sonucu gelişen skrotal ödem ve şişlik 12-24 saatte sekel bırakmaksızın kendiliğinden iyileşme göstermektedir, bazen komplikasyon olarak testis torsiyonu gelişebilmektedir. Akut skrotum ve torsiyon vakalarını ayırmada ultrasonografi faydalı olmaktadır (23).

### **2.6.7. NÖROLOJİK TUTULUM**

Ailesel Akdeniz Ateşine ait ataklarda baş ağrısı sıklıkla görülmektedir. Az sayıda vakada meninks irritasyonu ve buna eşlik eden beyin omurilik sıvısında protein ve hücre artışı bildirilmiştir (44). Febril konvulziyon ve elektroensefalografi anormallikleri bildirilen olgular da mevcuttur (52).

### **2.6.8. SPLENOMEGALİ, HEPATOMEGALİ**

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının %30-50'sinde splenomegali, %3'ünde hepatomegali bildirilmiştir. Bu hastalara yapılan rektal biyopsilerin sonucunda amiloid birikimi saptanmamıştır; bu nedenle dalaktaki büyümenin amiloid birikimi nedeniyle olmadığı gösterilmiştir (21).

### **2.6.9. PELVİK TUTULUM, GEBELİK VE FERTİLİTE**

Kadın AAA hastalarında fertilité olumsuz yönde etkilenebilir. Buna sebep olarak inflamasyona sekonder gelişen pelvik yapışıklıklar ya da abdominal ataklar sonucunda gelişen düşükler gösterilebilir (30).

### **2.6.10. VASKULİT**

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında vaskulit görölme sıklığının arttığı saptanmıştır. AAA ile en sık birliktelik gösteren vaskulit ise Henoch-Schonlein Purpurası(HSP)'dir. İkinci sıklıkta görülen vaskulit ise Poliarteritis Nodosa(PAN)'dır. Özdoğan H. ve arkadaşları kendi serilerinde HSP sıklığını %7.2, PAN sıklığını ise %0.8 olarak bildirmişlerdir (53). AAA hastalarında HSP daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır, bu hastalarda ödemin daha fazla ve inflamasyon belirteçlerinde daha fazla yükselme olduğu görülmüştür (54). AAA'lı

hastalarda PAN daha küçük yaşlarda ortaya çıkar ve genellikle perirenal hematomla komplike olurlar. Perirenal hematoma; ani başlayan karın ağrısı, karında palpabl kitle, hipotansiyon ve hemoglobin düşmesi olduğunda akla gelmelidir. Erken yaşta gelişen PAN ve perirenal hematoma birlikteliğinde mutlaka AAA araştırılması yapılmalıdır (53,54).

## 2.6.11. AMİLOİDOZ

Amiloidoz, karakteristik fibriler yapısı olan proteinin, hücre dışı alanda birikimi sonucu oluşan ve patolojik etkisini doku yapısını ve organ bütünlüğünü bozarak, kütle etkisi yaparak gösteren, AAA hastalığının prognozu belirleyen en önemli komplikasyonudur (55).

Amiloidoz; primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer amiloidoz AL (Amiloid Light Chain-hafif zincir amiloid) immunglobulin hafif zincirlerinden oluşur. Sekonder amiloidoz ise AA (Amiloid Associated) nonimmunglobulin proteinden oluşur (56). Bu protein karaciğerde inflamasyona cevap olarak üretilen Serum Amiloid A'nın terminal parçasından oluşmaktadır. AAA'da görülen amiloidoz; AA tipi sekonder amiloidozdur (5). Ailesel Akdeniz ateşinin en ciddi ve ölümcül komplikasyonu nefropatik AA tip amiloidozistir ve tedavi edilmeyen hastaların çoğunda (%90) 40 yaşına kadar amiloidoz gelişir (27).

Türkiye AAA Çalışma Grubu'nun 2005 yılında yaptığı çalışmasında Türkiye'de amiloidoz sıklığı %12,9 olarak bildirilmiştir (20). Renal amiloidoz sıklığında yıllar içinde azalma görülmektedir; bu azalmanın sebebi ise AAA hakkındaki farkındalığın ve bilgi düzeyinin artmasının yanı sıra çevresel faktörlerin iyileşmesine bağlanmıştır (57).

Amiloidoz; amiloid fibrillerinin perivasküler alanlarda ve organların ekstrasellüler matriksinde birikmesi ile ortaya çıkar. Sistemik amiloidoziste en sık olarak amiloid fibrilleri karaciğer, dalak, böbrek ve adrenaller tutulmasına rağmen, amiloid tutulumu nadiren kalp, akciğerler, testis, tiroid, kas- iskelet sistemi, sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde de birikir (58).

Amiloidozun kesin tanısı idrar tetkikinde proteinüri saptanan hastalarda yapılan renal biyopsi ile konur. Karakteristik özelliği hemotoksilen-eozin boyama ile mezengial matrikste eozonofilik amorf depozitlerin izlenmesidir. Amiloidozu hiyalen depozitlerden ayırtetmek için kullanılan kongo kırmızısı ile boyandığında ise turuncu- kırmızı boyanma izlenir. Polarize ışık altında ise elma yeşili çift kırılım görülür. Amiloid fibrillerinin yapısı monoklonal antikorlarla yapılan immunperoksidaz boyama ile belirlenir. AAA'da fibriller varolan inflamasyona ikincil AA yapısındadır. Amiloidozda tanı rektal veya kemik iliği biopsisi ile de konabilir. Ancak sensitiviteyi renal biyopsi kadar yüksek değildir (46).

Amiloidoz gelişiminde erken dönemde idrarda proteinüri izlenmektedir. Bu nedenle AAA'li hastalarda tam idrar tetkikinin mutlaka düzenli aralıklarla takip edilmesi gerekir. Proteinüri tespit edilen hastalarda biyopsi ile mutlaka amiloidoz varlığı araştırılmalıdır. Proteinüri tablosundan üremiye geçiş süresi 3,5-13 yıl (ortalama 7 yıl) arasına saptanmıştır (5).

Ailesel Akdeniz Ateşi amiloidozunda böbrek dışında adrenal (adrenal yetmezlik), mide-barsak (emilim bozukluğu, ishal), dalak (splenomegali), karaciğer (hepatomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma), tiroit (guatr, hipotiroidi), nadiren kalp (restriktif kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği), akciğer ve testislerde amiloid birikimi meydana gelmekte ve çeşitli klinik sonuçlar doğurmaktadır (46). Kolşisin kullanımıyla birlikte AAA olgularında amiloidoz gelişimi belirgin olarak azalmıştır (44).

## **2.7. LABORATUAR**

Ailesel Akdeniz Ateşi için kesin tanı testi bulunmamaktadır. Atak esnasında lökositoz, sedimentasyon, CRP, SAA, fibrinojen, beta-2 mikroglobulin, haptoglobulin, C3 ve C4'de artış görülebilir. Periferik yaymaya bakıldığında sola kayma saptanabilir. Atak bittiğinde artış gösteren değerler normale geriler. Tanı koymada atak esnasında yükseklik saptanması ve atak bittiğinde gerilemesi anlamlı kabul edilmektedir. Ancak atak sırasında trombositoz ve ferritin düzeyi artışı beklenen bir bulgu değildir. Bazı hastalarda AAA'nın asemptomatik

döneminde dahi subklinik inflamasyona bağlı akut faz reaktanlarında yükseklik saptanabilir (20,34). SAA; subklinik inflamasyonu gösteren en iyi laboratuvar göstergesi kabul edilmektedir. Ayrıca ataklar arasında normal değerinin üzerinde saptanan SAA'nın amiloid gelişimi ile korele bulunmuştur (27). Son çalışmaların sonuçlarına bakıldığında atak sırasında solubl IL-2 Reseptör düzeyinde saptanan artışın AAA'nın aktivite kriterlerinden biri olabileceği bildirilmiştir (60). İdrar bakısında genellikle amiloidozu olmayan hastalarda özellik yoktur. Ataklar sırasında geçici albuminüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir (30).

### **2.7.1. Lökositoz**

Beyaz küre sayısı birim kan hacminde mevcut o anki lökosit sayımını gösterir. Yaşa bağlı olarak değişmektedir. Lökositoz, beyaz küre sayısının normal değerinin ortalama iki standart sapma üzerinde olmasıdır. Enfeksiyon, inflamasyon, infarkt, yanıklar, stres, anksiyete, travma gibi birçok durumda lökositoz görülmektedir. AAA tanısı, tedavi ve takibinde en sık kullanılan belirteçlerden biridir (20-26).

### **2.7.2. C-Reaktif Protein**

C-Reaktif Protein (CRP), 120 kDa ağırlığında, non-kovalent bağlı, beş özdeş alt birimden meydana gelen, "pentraxin" ailesinden, bir prototip "akut faz proteini"dir. Akut faz yanıtında hızlıca yükselmesi, 24-48 saat içinde binlerce kat artabilmesi, hızlıca eski seviyelerine inmesi, diüurnal varyasyon göstermemesi, yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi önemli biyolojik özelliklerindedir. Üretimi; IL-6 tarafından kontrol edilir. Karaciğerden salgılanır. Enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında artış gösterir. AAA'nın inflamatuvar bir hastalık olması nedeni ile CRP tanısı ve atak sırasında sık kullanılan bir belirteçtir (20-24).



### 2.7.3. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), klinikte akut faz yanıtı değerlendirmede en yaygın kullanılan laboratuvar testlerinden biridir. Eritrositlerin çökme hızını yansıtır. Eritrositler, dansitelerinin plazmadan daha fazla olması nedeniyle in vitro ortamda çökerler. Yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösteren ESH'nin normal değerleri kabaca; 1-12 yaş arası çocuklar için 10- 20 mm/saat olan normal değerler, 12 yaşından büyük kızlarda 0-20 mm/saat, erkeklerde 0-15 mm/saat'dir. Enfeksiyon (özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda) ve inflamasyon durumlarında artış gösterir. ESH, CRP gibi romatolojik hastalıkların tanısından çok hastalık aktivitesinin takibinde faydalıdır. Özellikle CRP ile birlikte kullanılması kronik inflamasyonda yararlı olmaktadır. Bu sebepler ile AAA hastalarının takibinde ESH yarar sağlamaktadır (20-24).

### 2.7.4. Fibrinojen

Fibrinojen, koagulasyon mekanizmasında rol oynayan bir akut faz reaktandır. Molekül ağırlığı 340000 olup birbirine benzeyen iki subuniteden oluşmuştur. Herbirinde  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  polipeptid zinciri mevcut olup birbirlerine disülfid bağı ile bağlıdır. Plazmadaki düzeyi 200-400 mg/dl arasındadır. Hemostazda doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemli işlevleri vardır. Üç farklı polipeptid zincirinden oluşur. Stabil olmayan yapısı sebebiyle saklanmış plazmada ölçülemez. Akut faz cevabı esnasında oluşan fibrinojen seviyelerindeki artışın pik yapması 3-5 gün sürer ve inflamasyonun çözülmesi ile birlikte yavaşça normal seviyeye düşer. Üretim yeri karaciğerdir. Üretimi tıpkı CRP gibi IL6 tarafından kontrol edilmektedir. Gebelikte, inflamatuvar durumlarda artar. Romatolojik hastalıklarda da kullanılan önemli bir belirteçtir (27-31).

### **2.7.5. Serum Amiloid A**

Serum Amiloid A (SAA), AA amiloidozisde depolanan fibröz proteinin prekürsör proteini. Amiloid A proteini, SAA'nın tamamlanmamış proteolitik aktivite ürünüdür. SAA, inflamasyona sekonder oluşan IL-6 ve IL-1 gibi sitokinlerin etkisiyle karaciğer hücrelerinde sentezlenir, bundan dolayı uzun süreli inflamasyonda SAA düzeyinde artış olur. Aynı zamanda akut faz belirleyicilerinden olan SAA, kronik inflamatuvar uyarı ile yüksek değerlere ulaşır. Özellikle subklinik inflamasyona göstermede değerlidir. SAA yüksekliği amiloidozis gelişimi ile de ilişkilidir (27-31).

### **2.7.6. Beta-2 mikroglobulin**

Beta-2 mikroglobulin (b-2MG), düşük molekül ağırlıklı (11800 dalton) bir glikoproteindir. Tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunur ve HLA- Class I molekülünün bir parçasıdır. Yarı ömrü 107 dakikadır. Özellikle böbrek hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, neoplazilerde beta-2 mikroglobulin düzeyleri yükselmektedir. İnflamatuvar bir hastalık olan AAA'da b-2MG artışı önemli tanı, tedavi ve takipte bir yol gösterici bir belirteçtir (25-31).

### **2.7.7. Haptoglobulin**

Haptoglobin; hemoglobine karşı afinitesi yüksek, immunglobulinlere benzer yapıya sahip bir serum proteini. En önemli üretim yeri karaciğer olmakla birlikte deride, akciğerlerde, böbreklerde de sentez edilmektedir. Pozitif bir akut faz reaktanıdır. Akut ve kronik inflamasyonda serum konsantrasyonu yükselir (27-31).

### 2.7.8. Kompleman C3 ve C4

Kompleman sistemi, inflamasyonun majör efektör yoludur. Kompleman sistemi, her biri bir sonrakinin katalizi gibi davranan bir kaskad gibi aktivite gösteren proteinler içerir. Kompleman proteinleri serum proteinlerinin %10'unu oluşturur. En önemli komponent C3'tür. C3 ve C4 kompleman sisteminin aktifleşmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Akut inflamasyonda bu nedenle C3 ve C4 artışı görmekteyiz. AAA atak dönemlerinde de benzer şekilde artış saptanır (31-36).

### 2.8. TANI

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı; klinik tanı kriterleri (Tablo:1 ve Tablo:2) pozitif aile öyküsü, diğer periyodik ateş sendromlarının dışlanması, kolşisin tedavisine yanıt ve genetik ile desteklenerek konmaktadır. AAA'da semptom ve klinik bulgularının aralıklı olarak uzun süredir ataklar şeklinde tekrar etmesi, ataklar arası dönemde semptomlarının ve klinik bulgularının görülmemesi ve laboratuvar bulgularının normal olması, aile öyküsünün bulunması, kolşisin tedavisine hasta yanıtın iyi olması, etnik özellikler ve AA tipi amiloidoz saptanması AAA tanısı koymada yardımcı ipuçlarıdır. MEFV geni mutasyon analizi, sadece şüphelenilen hastalarda tanının desteklenmesi için kullanılır. Bununla birlikte kolşisin tedavisine cevap veren ancak MEFV geninde mutasyon saptanmayan hastalar da vardır (61).

Ailesel Akdeniz Ateşi için ilk tanı kriterleri Sohar ve ark. tarafından 1967'de tanımlanmıştır (62). Ardından bu kriterler Livneh ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (63). (Tablo 2.1) Günümüzde en sık kullanılan tanı kriterleri Tel-Hashomer kriterleridir. Tel Hashomer tanı kriterlerine göre hasta değerlendirildiğinde 2 major kriter veya 1 major ve 2 minör kriter bulunması AAA tanısını kesin koydurur; 1 major ve 1 minör kriterin bulunması ise olası AAA tanısını akla getirir (64). (Tablo:2.2)

**Tablo 2.1 Livneh Kriterleri**

<b>Majör Kriterler</b>
Yaygın Peritonit
Monoartrit ( kalça, diz, ayak bileği )
Yalnız ateş
Plörit ( tek taraflı ) veya perikardit
Eksik ( inkomplet) abdominal ataklar
<b>Minör Kriterler</b>
İnkomplet abdominal ağrı atakları
İnkomplet göğüs atakları
İnkomplet artrit atakları
Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
Kolşisine iyi yanıt
<b>İnkomplet Ataklar</b>
Vücut ısısının < 38 derece
Sürenin daha uzun veya kısa olması ( 6 saat – 1 hafta )
Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması
Lokalize abdominal ataklar
Spesifik eklemlerden başka tutulumu
<b>Destekleyici Kriterler</b>
Ailesinde AAA bulunması
Etnik köken
Atakların 20 yaşından önce başlaması
Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
Atakların kendiliğinden geçmesi
Atakların arası semptom olmaması
Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı ( lökositoz, sedimentasyon, fibrinojen, SAA artışı )
Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
Gereksiz laparotomi veta apendektomi öyküsü
Akraba evliliği

**Tablo 2.2 Tel-Hashomer AAA Tanı Kriterleri**

<b>Majör Kriterler</b>
Tekrarlayıcı poliserözit ve ateşli ataklar
Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz
Sürekli kolşisin tedavisine iyi cevap
<b>Minör Kriterler</b>
Yineleyen ateşli ataklar
Erizipel benzeri eritem
Birinci derece akrabalarda AAA varlığı
<b>Kesin Tanı</b> : 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriter
<b>Şüpheli Tanı</b> : 1 majör ve 1 minör kriter

## **2.9.HASTALIK ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin şiddetini sınıflamak için birçok skora önere sürülmüştür. Günümüzde bu hastalar için yaygın olarak kullanılan şiddet skorlamaları; Pras ve arkadaşları (16) ile Mor ve arkadaşları (17) tarafından geliştirilen skorlamalardır. Pras ve arkadaşlarının şiddet skora sisteminde; başlangıç yaşı, kolşisin dozu, aylık atak sayısı, artrit varlığı, erizipel benzeri eritemlerin varlığı, amiloidoz varlığı bakılan parametrelerdir.(Tablo 2.3)

**Tablo 2.3 Pras Skorlama**

<b>1.Başlangıç yaşı</b>	<b>5. Amiloidoz</b>
<6 yaş : 4 puan	Varsa 3 Puan
6-10 yaş arası : 3 puan	<b>6. Atakları kontrol eden kolşisin dozu :</b>
>10 yaş : 2 puan	Uygun dozdan yüksek doz : 2 puan
<b>2.Atak sıklığı</b>	Uygun doz : 1 puan
Ayda ikiden fazla atak : 3 puan	Uygun dozdan yüksek doz : 2 puan
Ayda 1-2 atak : 2 puan	
Ayda 1 ataktan az : 1 puan	
<b>3. Eklem Tutulumu</b>	
Uzamış artrit : 3 puan	
Akut eklem tutulumu : 2 puan	
<b>4.Erizipel benzeri eritem :</b>	
Varsa : 2 puan	

Puanlama: Hafif ( 3-5 ) / Orta ( 6-8 ) / Ağır (  $\geq 9$  )

Mor ve arkadaşlarının şiddet skorlama sisteminde ise; başlangıç yaşı, kolşisin dozu, bir atakta tutulan lokalizasyon sayısı, hastalığın seyri esnasında tutulan lokalizasyon sayısı, hastalığın seyri esnasında plöritik atakların varlığı, hastalığın seyri esnasında erizipel benzeri atakların varlığı bakılan parametrelerdir.(Tablo 2.4)

## Tablo 2.4 Mor Skorlama

Tek ayakta > 1 bölge tutulumu ( Atakların en az % 25 inde )

Hastalık boyunca > 2 bölge tutulumu
Remisyon sağlamak için $\geq 2$ mg / gün kolşisin
Hastalık boyunca $\geq 2$ plöretik atak olması
Hastalık boyunca $\geq 2$ ELE olmaso
Hastalık başlangıç yaşı $\leq 10$ olması

$\leq 1$  puan hafif , 2 puan orta ,  $\geq 3$  puan ciddi hastalık olarak sınıflandırılmıştır.

Günümüzde kullanılan şiddet skorlamaları arasında kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. 2012'de yapılan bir çalışmada bu iki skorlama sistemi karşılaştırılmıştır. İki skorlama sistemi arasında tutarlı olmayan sonuçlar saptanmıştır(18). 2015 yılında Demirkaya ve ark. Uluslararası FMF grubu uzmanlarının geliştirdiği AAA'lı hastalarda hastalık şiddetinin belirlenmesinde ortak bir görüş sağlamak için geniş kabul görece rehberi (ISSF) bildirdiler. Yüz altmış ikisi çocuk toplam 281 hastayla yaptıkları çalışmaya göre AAA hastaları için 9 parametre ile 10 puan üzerinden yapılan bir skorlama sistemi geliştirdiler (Tablo 2.5)(19).

**Tablo 2.5 Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Ağırlık Skorlama Sistemi**

<b>Kriter</b>	<b>Puan</b>
1) Kronik sekel (amiloidoz, büyüme gelişme geriliği, anemi, splenomegali)	1
2) Organ disfonksiyonu (nefrotik düzeyde proteinüri, AAA ilişkili )	1
3) Organ yetmezliği ( kalp, böbrek vb. AAA ilişkili )	1
4a ) Atak sıklığı ( 1 ayda ortalama 1 yada 2 )	2
4b ) Atak sıklığı ( 1 ayda ortalama atak sıklığı 2' den fazla )	1
5) Ataksız dönemde , son ataktan 2 haftadan uzun artmış akut faz reaktanı (CRP, SAA,ESR , Fibrinojenden herhangi biri )	1
6) Tek akut atakta birden fazla bölge tutulumu ( perikardit , plevrit , peritonit sinovit, ELE , testis tutulumu, miyalji )	1
7) Hastalık seyri boyunca 2' den farklı tipte atak varlığı ( izole ateş, perikardit, plevrit, peritonit, sinovit, ELE , testis tutulumu , miyalji )	1
8) Atak süresi ( 1 yılda en az 3 tane 72 saatten uzun süren atak )	1
9) Bacak ağrısı ( uzun süre ayakta kalma ile ve / veya egzersiz ile ortaya çıkan, diğer sebeplerin dışlandığı ağrı )	1

2 ve altı puan hafif, 3-5 puan orta, 6 ve üzeri puan ciddi hastalık olarak sınıflandırılmaktadır.



## 2.10. AYIRICI TANI

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı koyarken tipik ve tekrarlayan atakları yol gösterici olmasına rağmen birçok sistemik hastalık ile özellikle epizodik klinik gösteren hastalık grupları ile ayırıcı tanısını yapmak önem taşımaktadır (66). (Tablo:7)

Ailesel Akdeniz Ateşi ayırıcı tanısında önemli rol oynayan önemli hastalıklar ise kalıtsal tekrarlayan ateş sendromlarıdır. Bunlar Hiperimmünglobulin D Sendromu (HIDS), Tümör nekrozis faktör asosiye periyodik ateş sendromu (TRAPS), Muckle-Wells Sendromu (MWS), Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom (FCAS), Kronik infantil kutanöz artropati (CINCA) ve Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenit'tir (PFAPA) (66).

**Tablo 2.6 Ailesel Akdeniz Ateşi Ayırıcı Tanısı**

<b>Atak Türleri</b>	<b>Ayırıcı Tanıya Giren Sistemik Hastalıklar</b>
<b>Tekrarlayan ateşli ataklar</b>	Malignite (lenfoma) , Enfeksiyonlar (Sıtma, Lyme Hastalığı), Herediter Tekrarlayan Ateş Sendromları ( HIDS, Traps, Nomid/Cinca, PHAPA...)
<b>Eklem tutulumu</b>	Behçet Hastalığı, Reiter Sendromu, Spondiloartropatiler, Akut Romatizmal Ateş (ARA), Gut, Sarkoidoz, Septik Artrit
<b>Karın Ağrısı</b>	Appendisit, Piyelonefrit, Divertikülit Pankreatit, Renal Kolik, Kolelitiazis, Pelvik İnflamatuvar Hastalık, Porfiri,

	Pankreatit, Abdominal Anjina, Peptik Ülser, İnflamatuvar Barsak Hastalığı
<b>Göğüs Ağrısı</b>	Pnömoni, Perikardit, Pulmoner emboli, Plörezi
<b>Skrotal tutulum</b>	Orşit, Epididimit, Testis Torsiyonu

HIDS: Hiperimmünglobulin D Sendromu TRAPS: Tümör nekrozis faktör asosiyel periyodik ateş sendromu; PHAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenit CINCA: infantil kutanöz artropati

### **2.10.1 Periyodik Ateş, Aftöz stomatit, Farenjit ve Adenopati Sendromu**

Periyodik Ateş, Aftöz stomatit, Farenjit ve Adenopati Sendromu (PFAPA); yüksek ateş ile birlikte aftöz stomatit, farenjit ya da servikal adenit tablolarından en az birinin eşlik ettiği bir hastalıktır. Ataklar 3-6 gün sürer ve 3-8 haftada bir tekrarlar. PHAPA ile AAA ayırıcı tanısında şüphede kalındığında MEFV gen analizinden faydalanabiliriz. Ancak PFAPA hastalığında da MEFV taşıyıcılığı yüksek oranda olduğu ve kolşisinden fayda görebileceği unutulmamalıdır (67). Atakların erken döneminde steroid tedavisi etkilidir. AAA atakları ise steroid tedavisinden fayda görme durumu söz konusu değildir (68).

### **2.10.2. Hiperimmünlobulin D Sendromu**

Hiperimmünlobulin D Sendromu (HIDS); otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve artralji atakları ile birlikte özellikle yaygın deri döküntüsü ile seyreden bir sendromdur. Mevalonat kinazı kodlayan MVK genindeki mutasyonlara bağlı oluşur. Tanı kolşisin tedavisine yanıtızsızlık, sürekli yüksek seyreden Ig D düzeyleri ve ataklar sırasında idrarda atılmış mevalonik asit düzeylerinin saptanması ve genetik inceleme ile konulur. AAA

ile ayırıcı tanısı yapılırken peritonit bulgularının olmaması, servikal lenf bezlerinin tutulması, simetrik oligoartrit görülmesi ve yaygın deri döküntüsü HİDS için yol gösterici özelliklerdir (69).

### **2.10.3. Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom**

Tümör Nekrozis Faktör reseptörü süper ailesi Tip 1A (TNFRS1A)'daki mutasyonların yol açtığı otozomal dominant bir hastalıktır. Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS) atakları genellikle AAA ataklarından uzun sürelidir; 1 hafta sürer ancak nadiren 3 haftaya kadar uzayabilen vakalar da mevcuttur. Karın ağrısı, miyalji ve gezici erizipel benzeri döküntü TRAPS'ı düşündürülen bulguları oluştururlar. Ataklarda göğüs ağrısı, skrotumda ağrı, artrit, konjunktivit ve periorbital ödem eşlik edebilir. Steroid tedavisi atak başlangıcında verildiğinde atakları hafiflettiği gösterilmiştir. TNF reseptörü blokörü olan etanercept ile tedaviden olumlu sonuçlar elde edilmiştir (69-70).

### **2.10.4. Muckle-Wells Sendromu, Ailesel Soğuk Ürtikeri ve Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Artikuler Sendrom**

Bu hastalık grubu CIAS1 genindeki mutasyonlarla ilişkilidirler. Tekrarlayan ürtikeryal döküntüler bu hastalıkların ortak özelliğini oluşturmaktadır.

Ailesel Soğuk Ürtikeri(FCU) atakları 1 günden kısa sürer ve deri döküntüsü soğuğa maruz kalıdıktan birkaç saat sonra ortaya çıkar.

Muckle-Wells Sendromu(MWS) atakları 1-2 gün sürer, ateş ve ürtikere artrit eşlik edebilir. Renal amiloidoz ve sağırlık sıktır.

Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Artikuler Sendrom(CINCA), yenidoğanda kendine özgü bulgularla başlayan çok ağır bir hastalıktır. Yenidoğanda görülen

deri döküntüsüne nörolojik bulgular ve artrit eşlik eder. Patella ve büyüme kıkırdağının hipertrofisi karakteristiktir, görme ve işitme kaybı görülebilir. Neredeyse tüm hastaların tipik dismorfik bir yüz görünümü vardır (69).

## 2.11. TEDAVİ

Ailesel Akdeniz Ateşi tedavisinde atak sıklığını azaltan ve aynı zamanda amiloidoz gelişimini önleyen temel tedavi seçeneği kolşisinidir. Kolşisinin ilk AAA hastalarında kullanımı 1972 yılında Goldfinger ve Özkan ve arkadaşları (70) tarafından ayrı zamanlarda önerilmiştir, ardından kullanılmaya başlanmıştır.

Colchium, Latince çayır safranı demektir ve kolşisin ismi Gürcistan'daki Colchis vadisinden gelmektedir. Tarihte Bizans hekimi Tralles'li (bugünkü Aydın ili) ilaç olarak ilk kez Aleksander'in (525- 605) eklem kaynaklı ağrılarında kullanmış ve ağrılarda azalma olduğu görülmüştür. Baron von Störck (1763) kolşisini gut ve ödem tedavisinde önermiştir. Kendisinde de gut hastalığı bulunan Benjamin Franklin (1706-1790) kolşisini tedavi amaçlı Amerikada ilk kullanan kişi olmuştur. İlk kez Pelletier ve Caventou (1820) kolşisini Colchicumdan izole etmişlerdir (20).

Kolşisin yağda çözünürlüğü yüksek bir ilaç olması nedeni ile alımından kısa süre sonra dokulara geçer. Plazma konsantrasyonu oral alımdan yaklaşık iki saat sonra pik yapar, serum yarılanma zamanı yaklaşık 20 saat sürer. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilir (71).

Kolşisinin anti-inflamatuar etki gösterdiği olası mekanizmalardan bazıları Tablo 2.7'de gösterilmiştir (70,71).

**Tablo 2.7 Kolşisinin muhtemel etki mekanizmaları**

<b>Anti-inflamatuvar Etki</b>	<b>Mekanizma</b>
Kemotaksin azalması	Mikrotübüllerin stabilizasyonu ve inhibisyonu, lökositlerden kemotaksik faktörlerin salınımının engellenmesi
Fagositozun baskılanması	Mikrotübüllerin depolimerizasyonu ve stabilizasyonu
Kapiller damar duvarından geçişin azalması	Nötrofillerde ve endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin üretiminin azalması
Nötrofillerin proinflamatuvar fonksiyonlarının baskılanması	Polimorfonükleer lökositlerde lizozomal degranülasyonun azalması, lökotrien T4 salınımının azalması, hücrel AMP'nin artması, Progtoglandin E2 üretiminin artması, tirozin fosforilasyonunun inhibisyonu, vasküler hücrelerde nitrik asit sentetazın inhibisyonu
Mutant pyrin proteini ile muhtemel etkileşim	Polimorfonükleer lökositlerde kolşisin yüksek konsantrasyonu
Apoptosisin indüklenmesi	Onkogenlerin fosforilasyonunun indüklenmesi
Hücrel immüitenin baskılanması	IL-1 üretiminin, Ig sekresyonunun, histamin salgısının ve HLA-DR ekspresyonunun baskılanması

Çocuklarda kolşisin dozu vücut ağırlığına ve hastanın yaşına göre düzenlenir. Çocuklarda altı yaşa kadar 0,3-1,8 mg/gün; 6-12 yaş arası çocuklarda 0,9-1,8 mg/gün; 12 yaş ve üzeri adolesan yaş grubunda 1,2-2,4 mg/gün dozunda; günde iki doza bölerek kullanım önerilmektedir (74). Basitçe 5 yaşından küçük

çocuklarda 0,5 mg/gün; 5-10 yaş arası çocuklarda 1 mg/gün; 10 yaşından büyük çocuklarda 1,5 mg/gün ile tedavi başlanabilir. Atakları devam eden, kolşisinden fayda görmeyen hastalarda tercihen 0,25 mg/gün dozunda artışlarla en fazla 2 mg/güne kadar yükseltilebilir. Eğer hastanın kullandığı ilaç dozu 1,5 mg/gün geçiyor ise doz ikiye bölünebilir. Sadece atak sırasında kolşisin alındığında etkili değildir. Ana etkisi düzenli kullanıldığında görülmektedir. Bazen yalnızca tek bir dozun bile atlanması atağa sebep olabilmektedir. Kolşisin tedavisi bu nedenle yaşam boyu sürmekte ve büyük bir titizlikle uygulanması gerekmektedir. Böbrek nakli olanlar, amiloidoz gelişenler daha yüksek dozlarda 2mg/günün üzerinde kolşisin tedavisine ihtiyaç duyabilmektedir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise tedavi izleminde dikkat edilmelidir. Ağır böbrek yetmezliği olan (Glomerüler filtrasyon hızı; GFR<10ml/dk) hastalarda doz %50 azaltılmalıdır (72).

Kolşisin terapötik doz aralığında güvenli bir ilaçtır. Kolşisinin en sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir; gayta kıvamında yumuşama, ishal, karın ağrısı ve karında şişkinlik görülebilir. İshal süresince hastanın kolşisin düzeyi azaltılabilir, ishal geçtiğinde ise hastanın dozu kullanılan doza yükseltilebilir. Diğer sık karşılaşılan yan etkiler ise; transaminaz yüksekliği, laktoz intoleransı, miyopati, nöropati, pansitopeni ve nadiren olabilen erizipel benzeri döküntüdür. GFR'si düşük olan olgularda ciddi miyopatiye yol açabilir (20).

Kolşisinin intoksikasyonu serum düzeyi 5 mg/ml üzerine çıktığında görülür. Ateş, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ile başlayan hipovolemik şok, akut oligürik böbrek yetmezliği, miyokardiyal yetmezlik, asendan paralizi, akut respiratuar distres sendromu, kemik iliği baskılanması, multiorgan yetmezliği, konvulziyon, deliryuma kadar değişen geniş birçok farklı durumlarla karşımıza çıkmaktadır. Kolşisin intoksikasyonuna bağlı ölümlerin 7 mg/gün dozunun üzerine çıktığında görüldüğü bildirilmiştir. Tedavisi yoğun bakım şartlarında destek tedavisi ve semptomatik tedavidir. Bilinen bir antidotu yoktur, diyaliz, exchange transfüzyon ve plazma exchange yöntemleri yararsızdır (72,73)

Kolşisin en önemli etkisi amiloidoz gelişimini geciktirip ve önlemesidir. İsrail'de yapılan bir çalışmada 11 yıllık izlem sonunda düzenli olarak kolşisin alan hastaların %2'sinde, kolşisini düzensiz kullanan veya hiç kullanmayan hastaların %49'unda amiloidoz gelişmiştir. Bu nedenle, kolşisine dirençli atakları olan hastaların bile kolşisin almaya devam etmesi önerilmektedir. Serum kreatinin düzeyi 1,5 mg/dl'nin altında olan ve düzenli 1,5 mg kolşisin kullanan hastalarda kolşisinin, amiloidoza bağlı proteinüriyi ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı yavaşlattığı ve hatta geriletmediği bildirilmiştir (74).

Kolşisin tedavisinin büyüme ve gelişme geriliğinin aksine kilo alımını artırdığı ve büyümeyi hızlandırdığı gösterilmiştir (69). Kolşisin karaciğerdeki sitokrom P450 sistemi ile metabolize olduğu için bu enzimleri etkileyen makrolidler ve siklosporin ile etkileşime girebileceği akılda tutulmalıdır (75).

Gebelikte teratojen olabileceği ile ilgili hipotezler ortaya atılsa da yapılan çalışmalar sonucunda böyle bir etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir. Laktasyonla anne sütüne geçişi mevcuttur. Ancak yapılan çalışmalarda önemli miktarda olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle AAA olan annelerin bebeklerini emzirmelerine engel bir durum bulunmamaktadır (76).

Ailesel Akdeniz Ateşi ile ilgili son kılavuzda, kolşisinin  $\geq 6$  ay boyunca maksimum tolere edilen dozda verilmesine rağmen ayda  $\geq 1$  atak geçirmeye devam eden hastaların kolşisine yanıt vermediği veya kolşisin direnci olduğu düşünülmektedir. Uygun dozda kolşisin tedavisi almasına rağmen yılda 6'dan fazla tipik AAA atağı geçiren bir hastanın kolşisine dirençli olduğu kabul edilmelidir (77).

Biyolojik maddeler kolşisin tedavisine yanıtız AAA hastalarının tedavisinde yeni seçenekler olarak kullanılmaya başlanmıştır (78). Pirin AAA'da mutasyona uğramış olan proteindir, interlökin-1 (IL-1) aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar; anti-IL-1 tedavisinin, kolşisine dirençli AAA hastalarında atak yönetiminde faydalı olduğu gösterilmiştir. Anakinra; rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti olan, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin IL-1 reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder. Kanakinumab, IL-1 $\beta$ 'ya karşı yönlendirilmiş bir

insan IgG1 monoklonal antikoru ve rilonecept IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin hücre dışı alanlarını bağlayan insan dimerik füzyon proteini olarak AAA hastalarında kullanılmaktadır (79). Etanercept, infliximab veya adalimumab ile TNF blokajı özellikle AAA hastalarında incelenmiştir. Anti-TNF tedavisi, AAA hastalarında özellikle eklem tutulumu ile giden (sakroileti benzeri) kişilerde AAA ataklarını kontrol etmek için yararlı etkilere sahip olabilir (80).

## **2.12. UYKU**

Uyku; vücudun geri döndürülebilir şekilde bilincin kaybettiği, tüm organların dinlenmesi ve yaşam için enerji depolama aktivitesidir (81). Uyku vücudumuzdaki biyolojik yapının her bir taşının kontrolünde önemli işlevlere sahiptir, uzun süreli uykusuzluk beslenmeden bağışıklık sistemine kadar birçok sistemde bozukluklara neden olur (82).

İnsan vücudu uyanıklık, REM-Hızlı Göz Hareketleri-(Rapid Eye Movement) ve NREM-Hızlı göz hareketlerinin olmadığı-(Nonrapid Eye Movement) uyku olmak üzere gün içerisinde üç fizyolojik döneme mevcuttur. Bu üç dönembirbirinden farklı özelliklere sahiptir (81).

Çocuklarda sağlıklı bir uyku; çocuğun genel sağlığından gelişimine, okul başarısından duygu durumuna kadar birçok işlevde temel öneme sahiptir (83).

### **2.12.1. Uyku Fizyolojisi**

Rafe çekirdekleri; uykuya sebep olan en belirgin uyarı alanıdır ve ponsun alt yarısı ve bulbusta yer alır. Rafe çekirdekleri uyku oluşumu ile ilgili ana aracı madde olan serotonin salgılar. Medulla ve ponsun duyuyla ilgili bölgesi olan traktus solitarius çekirdeği içindeki bazı alanların uyarılması ayrıca diensefalondaki hipotalamusun rostral kısmı ve talamusun uyarılması da uykuyu kolaylaştırıcı etkiye sahiptir (84).



### **2.12.2. Uyku/Uyanıklık Döngüsü**

Uykunun başlangıcı ve devam etmesinde görev alan birçok beyin bölgesi mevcuttur ve korteks ve subkorteksde yer alırlar. Buna göre uyku-uyanıklık döngüsünde 2 etken önemli rol oynar, döngüsel etkenler (sirkadiyen ritim) ve homeostatik etkenlerdir (85).

Anterior hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleus sirkadiyen ritmin temel olarak düzenlendiği beyin bölgesidir. Güneş ışığı sirkadiyen ritmi başlatan en güçlü uyarandır. Bu uyarılara bağlı olarak aynı zamanda melatonin sentezlenir. Melatonin ise en çok karanlıkta salgılanır. Işık olmadığında başta melatonin olmak üzere bazı hormonların salgılanması ya da bazılarının baskılanması uykunun başlatılmasına katkıda bulunur (86).

Homeostatik uyku dürtüsü ise uyanık olarak geçen zaman arttıkça doğru orantılı olarak artar. Uyanık kalınan süre arttıkça endojen uyku verici (somnojen) olarak bilinen adenozin ve çeşitli sitokinler ve hormonların birikerek homeostatik uyku gereksinimini artırdığı bildirilmiştir (87).

Asetilkolin, norepinefrin, serotonin ve histaminin farklı salıverilmeleri ile uyku dönemleri yönlendirilmektedir. Uyanıklık sırasında tüm bu nöromodülatörlerin salınımı artarken, REM sırasında serotonin ve norepinefrin salınması azalır ve tek başına asetilkolin salınımı baskın duruma geçer. NREM sırasında ise tüm bu nöromodülatörler göreceli olarak daha düşük seviyede salınmaktadır (84-87).

### **2.12.3. Uykunun Evreleri**

Uyku bir birbirini takip eden REM ve NREM olmak üzere iki ana evrenin yaklaşık her doksan dakikada bir tekrarlması ile oluşmaktadır (81). Bu evreler beyin elektrik aktivitesi, göz hareketleri ve kas tonusundaki değişikliklerin sonucu belirlenmiştir. Birçok türde NREM uykusu toplam uykunun yaklaşık yüzde 75-80'lik kısmını oluşturur ve REM uykusu arası dönemler insanda 90

dakika olmak üzere beyin büyüklüğüyle ilişkili şekilde süresi değişiklik gösterir (88).

REM uykusu, NREM uyku dönemini takip eder. EEG'de düşük amplitüdü, karışık frekanslı ve uyanıklığı andıran bir görünüm mevcuttur. Epizodik hızlı göz hareketleri (REM) ile kas tonusunda azalma ya da kayıp gözlenir. Çoğu rüyalar REM uykusu döneminde görülmektedir. REM uykusu dönemleri yaklaşık 5-30 dakika sürmektedir, REM uyku dönemlerinin arası süre ise 90-120 dakika olup REM uykusu gece boyunca 4-6 kez döngüler şeklinde tekrarlanır. Tüm gece uykusunun %25'ini REM uykusu oluşturur (84-88).

**2.12.4. Okul Döneminde Uyku (6-12 yaş):** Bu yaş grubu çocukların uyku süresi yaklaşık 10 saattir. Eğer bir ilkokul çocuğu uykulu görünüyorsa uyku problemleri açısından uyarıcı olabilmektedir (90).

**2.12.5. Ergenlik Döneminde Uyku (13-18 yaş):** Ergenlik döneminde ulaşılan en iyi uyku süresi yaklaşık dokuz saattir. Kişideki puberteye giriş ve sonrasında gelişen değişiklikler sonucunda uyku ve uyanıklık ile ilişkili homeostatik mekanizmalar etkilenmektedir. Ergenlik döneminin başlarında cinsiyet hormonlarındaki ve melatonindeki değişimler sirkadyen ritimde değişikliklere yol açmakta, bu nedenle de yatma saatlerinin gecikmesi ve sabah uyanamama gibi uyku sorunları görülmektedir. Ergenlerde uyku; okulun erken saatlerde başlaması, okul dışı aktiviteler, hafta içi-hafta sonu kişisel zaman planlarındaki değişiklikler, ailesel ve psikolojik faktörler ve hormonal değişikliklerden etkilenmektedir (86-89).

## 2.12.6. Uyku ve Psikopatoloji İlişkisi

Yeterli uykuyu alamayan çocuklarda okul başarısında gerileme gibi sosyal işlevlerde bozulmalar; davranışsal bozulmalar ortaya çıkmaktadır (91,92).

Uyku ve psikopatoloji arasındaki ilişki her iki yönlü olmaktadır. Psikopatolojik bozuklukların birçoğunda uyku ile ilgili değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Uyku yoksunluğu yaşayan bireylerin özgüvenlerinde düşüklük ve buna eşlik eden anksiyete bozukluğu yaşamalarına zemin hazırlamaktadır. Uzun süreli uykusuzluk veya uykusunda sık bölünme yaşayan kişilerde duygudurum etkilenimleri fazla olmaktadır (91-93).

Majör depresif bozukluk, çocukların yaklaşık % 2'sinde ve ergenlerin % 8'inde görülmektedir ve sıklıkla tekrarlayıcı özellik göstermektedir. Çocuklardaki depresyonda yaygın görülen uyku bozuklukları; gecikmiş uyku başlangıcı, aralıklı gece uyanmaları, aşırı uyuma (aşırı gündüz uykusu) ve sabah zor uyanmayı içerir. Depresyona girmiş çocuklarda uyku şikayetleri sistematik olarak araştırıldığında; insomnia (%75), hipersomni (%10)'den daha sık görülmektedir. Uyku bozuklukları, özellikle de uykusuzluk ve kabuslar, gençlerde artan intihar düşüncesi ve intihar girişimleriyle ilişkilendirilmiştir (94).

Anksiyete bozukluğu olan çocukların tamamına yakınında en az bir veya daha fazla uyku sorunu olduğunu belirtmişlerdir. En sık karşılaşılan sorunlar kabuslar, gece boyunca sık uyanma, yatma zamanına direnç, yalnız uyumayı reddetme ve uykuya dalmakta güçtür. Yapılan araştırmalar sonucunda, anksiyete ve uyku bozukluğu arasındaki etkileşim nedeni ile birbirlerinin etkilerini arttırdıkları gösterilmiştir (95).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanılı çocukların %50-70 kadarında uyku sorunları bildirilmektedir. DEHB tanısı ile takip edilen çocuklarda uyku üzerine yapılan bir meta analizde, yatma zamanı direnci, uykuyu başlatma güçlüğü, gece sık uyanma, sabah uyanma güçlüğü, uykuda solunum sorunları ve gündüz uyku hali bildirilmiştir (94,95).

### **2.12.7. Kronik Hastalıklarda Uyku**

Uykunun hem sağlıkla hem hastalıklarla yadsınamaz bir ilişkisi mevcuttur. Uyku ile ilgili tüm problemler kronik bir hastalığa sahip çocuklarda psikososyal sağlığı bozarak yaşam kalitesinde düşmeye yol açmaktadır. Kronik hastalığa sahip çocuklarda dikkat, anlama, kavrama yeteneklerinde bozulma; eşlik eden yorgunluğa bağlı günlük fiziksel aktivitelerde zorlanma, kişinin yaşam kalitesini bozmaktadır (96).

Astım, juvenil romatoid artrit, orak hücreli anemi, kanser, kistik fibrozis gibi hastalıklarda çocukların uyku ve uyanma döngülerinde bozulmalar yaşanmaktadır. Juvenil romatoid artriti olan çocuklar eklem tutulumları sonucu akut ve kronik ağrı nedeniyle geceleri uykudan sık şekilde uyanmakta, uyku sürelerinde azalma görölmektedir (97). Özellikle astım ve kistik fibrozis gibi solunum yolu hastalıkları çocuklarda belirgin uyku bozukluklarına yol açtığı bilinmektedir (7). Çocuklarda hastalığa bağlı yaşam kalitesinde bozulmalar arttıkça uyku sorunları da doğru orantılı şekilde artış göstermektedir (89).

Uyku bozukluğu olan kronik hastalığa sahip çocuklar daha yakından takip edilmelidir. Bu problemlere sahip çocukların hastalıklarının progresyonunda kötüleşme olmakta aynı zamanda hastalıklarının neden olduğu bir çok semptom da uyku bozukluklarına neden olmakta ya da var olan uyku problemlerini arttırmaktadır (90-92).

### **2.12.8. Romatolojik Hastalıklarda Uyku**

Romatolojik hastalıklar ve uyku bozuklukları arasındaki ilişkiyi açıklayan çeşitli görüşler mevcuttur.

### **2.12.9. Uyku Yoksunluğu-İnflamasyon-Ağrı**

Sağlam kişilerde uykunun kısmi yoksunluğu, doğal öldürücü (NK) hücrelerin oranını düşürerek hücrelerin öldürücü aktivitesinde azalmaya neden olur. Kişilerdeki uyku yoksunluğu sonrasında, proinflamatuvar sitokinler (IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)-a) artar (93-98)

Literatüre bakıldığında yapılan çalışmaların bir kısmında uyku yoksunluğunda hiperaljezik değişiklikler saptanırken, diğer bazı çalışmalarda uyku yoksunluğunun ağrı üzerine herhangi bir etkisi tespit edilememiştir (95-99).

### **2.12.10. Romatolojik bozukluklar, uykusuzluk, ağrı ve depresyon**

Kronik ağrı, raphe magnusda bulunan ağrıyı düzenleyen hücrelerde fonksiyonel değişiklikleri başlatarak ikincil uykusuzluk yaratarak depresyon riskini artırır. Ağrı, uykusuzluk ve depresyon, romatolojik hastalıklarla ilişkisi aşıkardır ve hastalıklarla beraber görülen bu durumlarda müdahalelerin altta yatan hastalık sürecinde iyileşme yaratıp yaratmadığı veya ilişkili uyku şikayetlerini azaltıp azaltmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (100).

### **2.12.11. Romatolojik Hastalıklarda Uyku, Depresyon Ve Yaşam Kalitesi İlişkisi**

Hastalıkların depresyonu ortaya çıkışını artırdığına dair üç sebep öne sürülmüştür. Birinci sebep; ağrı ve ağrıya karşı kişisel duyarlılıktır, bu durum yarattığı duygusal stres sonucunda uyku bozukluklarına neden olup depresyona neden olabilmektedir. İkincisi ise kronik hastalığın kendisidir, bu durum daha önceden sağlıklı olan kişide yetide bozulma sonucu yaşam kalitesinde gerileme ve depresyon riski de doğru orantılı şekilde artmaktadır. Üçüncüsü bazı hastalıkların çeşitli biyolojik yollarla (örneğin artrit) organizmanın stresle baş etmedeki allostatik dengesini bozarak, santral sinir sisteminde enflamatuvar

değişikliklere (bradikinin, prostaglandinler, sitokinler aracılığıyla) neden olur ve kişide depresyon ortaya çıkar (101).

Romatolojik rahatsızlıkları olan hastaların yaklaşık üçte birinde, depresyon ve anksiyeteden psikotik durumlara kadar birçok hastalığa sebep olabilmektedir. Bu psikiyatrik bozukluklar, romatolojik hastalıkların neden olduğu diğer faktörlerden bağımsız şekilde yaşam kalitesini düşürmektedir (102).

Romatolojik hastalıkların seyri sırasında görülen psikiyatrik bozuklukları; 1) kronik seyirli romatolojik hastalıkların ağrı, sakatlık gibi yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kliniklerine tepki olarak gelişen anksiyete ve depresyon tabloları; 2) sistemik lupus eritematozus gibi hastalıkların kliniğinin bir parçası olarak görülebilen nöropsikiyatrik tablolar; ve 3) tedavide kullanılan ilaçların yarattığı psikiyatrik tablolar olarak 3 ana başlığa ayrılır (102).

Depresyonun tanınıp tedavi edilmesi hem hastaların yaşam kalitesini arttırmakta hem de eşlik eden hastalığın seyrini olumlu yönde etkilemektedir (89).

## **2.13. Depresyon**

Depresyon; kişinin yaşama karşı isteğini kaybettiği, kendini derin bir mutsuzluk içinde bulduğu, kimi zaman ölüm düşüncesi ve intihar gibi kötü sonuçlar doğurabilen, uyku, iştah gibi vücudun fizyolojisinde bozulmaya yol açan hastalık olarak tanımlanmaktadır (103,104). Tüm Dünya'ya bakıldığında depresyona sahip 322 milyon kişi vardır. Depresyon, kadınlarda (%5,1) erkeklere göre (%3.6) daha sık görülmektedir. Dünya nüfusunun %4 kadarı depresyonla mücadele etmektedir (105). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da en fazla duygudurum bozukluğu yaratan hastalığın, depresif hastalık olduğu bulunmuştur (106,107)

**Tablo 2.8 DSM-5 Major Depresif Bozukluk Tanı Kriterleri**

A- Ardışık iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu Belirtilerden en az biri 1 ya da 2. maddedir.
1- Günün çoğunda depresif duygudurum hali (üzgün, boş, ümitsiz hissetme, dışardan bakılınca ağlamaklı görünmek), çocuklarda ve ergenlerde sinirli, alıngan ruh hali
2- Neredeyse her gün ve günün neredeyse tüm aktivitelerinde ilgi kaybı, aktivitelerden zevk alamama
3- Hemen hemen her gün iştahın azalması veya artması, kilo alma veya diyet yapmadan kilo verme (bir ayda vücut ağırlığında %5 den fazla değişiklik olması), çocuklarda kilo alımı olmayabilir
4- Neredeyse her gün uykusuzluk ya da fazla uyuma
5- Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon veya retardasyon (sadece kendi hissettiği huzursuzluk ya da yavaşlama değil, başkaları tarafından da gözlemlenebilir olması)
6- Neredeyse her gün yorgunluk veya enerji kaybı
7- Neredeyse her gün değersizlik, aşırı veya uygunsuz suçluluk duygusu (sanrısız olabilir)
8- Hemen hemen her gün düşünme ve konsantrasyon becerisinde azalma (kendi farkettiği veya başkaları tarafından gözlemlenebilen)
9- Tekrarlayan ölüm düşünceleri (sadece ölüm korkusu değil), belirli bir plan olmaksızın tekrarlayan intihar düşüncesi ya da intihar girişimi veya intihar için özel bir plan
B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte azalmaya neden olur.
C. Bu dönem bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
D. Yeğın depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz
E. Hiçbir zaman mani dönemi ya da hipomani dönemi geçirilmemiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Genel Pediatri ve Sağlam Çocuk polikliniklerinde 15-10.18-01.05-19 tarihleri arasında rutin kontrole gelen AAA tanısı olan ve tanısı en az bir genetik mutasyon ile desteklenen 6-18 yaş arası en az altı aydır kolşisin kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya kriterleri karşılayan 72 hasta dahil edildi. Yaş ve cinsiyet olarak 88 olgu kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubu hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlam Çocuk Polikliniğine rutin kontrol amaçlı başvuran aynı yaş aralığında kronik hastalığı olmayan ve depresyon ve uyku problemleri açısından sağlıklı kişilerden oluşturulacaktır. Çalışmaya dahil edilme ve çıkarılma kriterleri aşağıda özetlenmiştir.

#### **Ailesel Akdeniz Ateşi grubuna dahil etme kriterleri**

- a) 6-18 yaş arasında olmak
- b) Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı ile en az 6 aydır kolşisin kullanıyor olmak
- c) Görüşme esnasında AAA atağı geçirmiyor olmak

#### **Ailesel Akdeniz Ateşi grubuna dahil etmeme kriterleri**

- a) 6-18 yaş aralığı dışında bulunmak
- b) AAA tanısı ile 6 aydan kısa süredir takip edilenler
- c) Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı olup kolşisin kullanmayanlar
- d) Depresyon, anksiyete bozukluğu ve uyku problemleri nedeni ile çocuk psikiyatri polikliniğinde takipli olmak
- e) Okuma-yazma bilmiyor olmak



- f) Mental retardasyon
- g) İlave kronik hastalığa sahip olmak (astım,diyabet,epilepsi...)
- h) Malnutrisyon
- i) Akut enfeksiyona sahip olmak

Hastaların tamamından veli ya da vasisi tarafından bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmamıza alınan hastalara sosyodemografik veri formu(Ek-1), Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği (Ek-2) ,Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (Ek-3) ve FMF için uluslararası şiddet skorlama sistemi (ISSF) (Ek-4) anketleri uygulandı.

### **3.1. Veri Toplama Araçları**

#### **3.1.1.Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu**

Araştırma ekibi tarafından hazırlanan formda olgunun doğum tarihi, cinsiyeti, yaşadığı yer, boy, kilo,daha önce psikiyatrik başvurusu olup olmadığı, bilinen ek kronik hastalığının olup olmadığı sorgulandı.

Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda ise ayrıca hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı, ilaç başlama zamanı, ilacı düzenli kullanıp kullanmadığı, MEFV mutasyon tipi, herhangi bir komplikasyon gelişip gelişmediği dosyalarından tarandı.

#### **3.1.2. Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği**

Altı-on sekiz yaş AAA tanısı ile takip edilen ve çalışmamızdaki hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda depresyon belirtilerinin değerlendirilmesinde “Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği” uygulandı (Ek:2). 1981’de Kovacs M tarafından geliştirilen bir ölçektir. Ülkemizdeki güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Öy B tarafından 1991 yılında yapılmıştır. Ölçek, 27 maddeden oluşmakta ve son 2 hafta içinde depresyon belirtilerini sorgulamaktadır. Her madde, depresyon

belirtilerinin varlığını ve derecesini bildiren puanı 0-2 arasında değişen, 3 ifadeden oluşmaktadır (örneğin; “Kendimi arada sırada üzgün hissederim”, “Kendimi sık sık üzgün hissederim”, “Kendimi her zaman üzgün hissederim”). Çocuk kendine en uygun ifadeyi işaretlemektedir. Alınan puan ne kadar yüksekse, depresyon belirtileri o kadar ağır demektir. Maksimum puan 54’tür, depresyon için kesim puanı ise 19’dur. Toplam puanın 19 ve daha yüksek olması depresyon varlığı olarak değerlendirilmektedir (108,109).

### **3.1.3. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi**

1989 yılında; uyku kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir (110). Ülkemiz için olan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (111). Test 10 ana başlık altında 24 soru içermekte olup son bir ay içindeki uyku kalitesini ölçer. PUKİ’ nin bileşenleri; öznel uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğu olarak yedi alt başlıktan oluşmaktadır. Her bir bileşen 0–3 puan arasında değerlendirilmektedir, toplam 21 puan üzerinden değerlendirilir ve skorun 5’ten büyük olması kötü uyku kalitesine işaret eder (111).

### **3.1.4. FMF İçin Uluslararası Şiddet Skorum Sistemi**

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının şiddet skoruması için hastalarımıza 9 başlıktan oluşan ISSF uygulandı; bu ölçek kronik sekel, organ disfonksiyonu, organ yetersizliği, atak sıklığı, atağın süresi, ataksız periyotlarda artmış akut faz reaktan yüksekliği, egzersizle bacak ağrısı, hastalığın seyri sırasındaki atak tipleri ve tutulumlarını içermektedir. Toplam skor; 10 puandır. 6 ve üstü puan: şiddetli hastalık, 3-5 puan: orta şiddetli hastalık, 2 ve altı puan: hafif şiddette hastalık olarak değerlendirilmektedir (19).

### 3.2. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS Paket Program 20.0 sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalaması standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Araştırmamıza %48,6'sı (n=35) kız cinsiyette 72 hasta, kontrol grubunda %50'si (n=44) kız cinsiyette olmak üzere 88 kişi toplam 160 olguya ulaşıldı. Araştırmamızda AAA grubunun yaş ortalaması  $10,6 \pm 3,3$  yıl, ortancası 10,0 (6,0-17,0) yıldır; kontrol grubunun yaş ortalaması  $11,5 \pm 3,1$  yıl, ortancası 12,0 (6,0-17,0) yıldır. Tablo 4.1'de hastaların sosyodemografik özellikleri verilmiştir.

**Tablo 4.1 Ailesel Akdeniz Ateşi ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri**

	<b>AAA grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>
Kız n(%)	35 (%48,6)	44 (%50)
Erkek n(%)	37 (%51,4)	44 (%50)
İlacını düzenli kullananlar n(%)	62 (%86)	–
İlacını düzensiz kullananlar n(%)	10 (%14)	–
Yaş ortalaması ortalama $\pm$ ss	$10,6 \pm 3,3$	$11,5 \pm 3,1$

Ailesel Akdeniz Ateşi grubunun şikayet başlangıç yaşının ortalaması  $6,2\pm 3,3$  yıl, ortancası 6,0 (1,0-14,0) yıldır. Tanı yaşının ortalaması ise  $7,9\pm 3,4$  yıl, ortancası ise 7,0 (1,0-15,5) yıldır. Çalışmamızdaki hastalarımızın ilaç başlama yaşının ortalaması  $7,9\pm 3,4$  yıl, ortancası 7,0 (1,0-15,5) yıldır. (Tablo 4.2)

**Tablo 4.2 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunun şikayet başlangıç, tanı ve ilaç başlangıç yaşları**

	<b>Çalışma grubu</b>
	<b>ortalama<math>\pm</math>ss</b>
<b>Şikayet başlangıç yaşı (yıl)</b>	6,2 $\pm$ 3,3
<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	7,9 $\pm$ 3,4
<b>İlaç başlangıç yaşı (yıl)</b>	7,9 $\pm$ 3,4

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

Araştırmamızda AAA hastalarımızda %6,9'u (n=5) homozigot mutasyon, %76,9'u (n=55) heterozigot mutasyon ve %16,6'sı (n=12) birleşik heterozigot mutasyon saptandı.

Çalışmamızda AAA grubunda en sık mutasyon R202q heterozigot mutasyon %41,6 (n=30) saptandı. İkinci sıklıkta ise e148q heterozigot mutasyon %11,1 (n=8); üçüncü sıklıkta ise m694v heterozigot mutasyon %8,3 (n=6) saptandı. Hastalarımızda en sık saptadığımız birleşik heterozigot mutasyon ise; R202q/M694v Mutasyondur. (%5,5 n=4).

**Tablo 4.3 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda saptanan genetik mutasyonlar**

<b>Genetik mutasyon</b>	<b>n (%)</b>
m680ı heterozigot	3 (%4,1)
R202q heterozigot	30 (%41,6)
m694v heterozigot	6 (%8,3)
E148q heterozigot	8 (%11,1)
V726a heterozigot	4 (%5,5)
G304r heterozigot	1(%)
M694ı heterozigot	1 (%)
K695r heterozigot	2 (%)
R202q homozigot	4 (%5,5)
M694v homozigot	1 (%1,3)
M680ı het+ m694v het.	1(%1,3)
M680ı het + e148q het.	2(%2,7)
M680ı het.+ v726a het.	2(%2,7)
R202q het. + m694v het.	4(%5,5)
R202q het. + m94v homozigot	1(%1,3)
R202q het. + m94v het.+e148q het.	2(%2,7)

% sutun yüzdesi

Ailesel Akdeniz Ateşi grubunun ÇDÖ puanı ortalaması  $8,2\pm 5,3$  puandır. Kontrol grubunun ÇDÖ puanı ortalaması ise  $10,3\pm 6,8$  puandır. Kontrol grubunun ÇDÖ puanı ortalaması çalışma grubundan daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.( $p=0,048$ ).

Ailesel Akdeniz Ateşi grubunun PUKI puan ortalaması  $3,0\pm 2,3$  puandır. Kontrol grubunun PUKI puan ortalaması  $4,7\pm 2,7$  puandır. Kontrol grubunun PUKI puanı ortalaması çalışma grubundan daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.( $p=0,0001$ ).

Ailesel Akdeniz Ateşi grubumuzun ISSF ile ortalama puanı  $2,4\pm 1,2$  puandır.

**Tablo 4.4 Ailesel Akdeniz Ateşi ve kontrol gruplarının ölçek puanları**

	<b>AAA grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>p</b>
	Ortalama $\pm$ ss	Ortalama $\pm$ ss	
<b>Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği</b>	8,2 $\pm$ 5,3	10,3 $\pm$ 6,8	0,048
<b>Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi</b>	3,0 $\pm$ 2,3	4,7 $\pm$ 2,7	0,0001

P:Mann Whitney U Testi

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

Çalışmamızda AAA grubunda yaş grupları ile PUKI puanları karşılaştırıldığında 6-12 yaş çocukluk çağı döneminde PUKI puanı beş puanın altında olan %86,3 (n=44) hasta, puanı beşin üstünde olan %13,7 (n=7) hasta saptanmıştır.

13-18 yaş adolesan grubuna baktığımızda ise PUKI puanı beş puanın üstünde olan %47,6 (n=10) hasta saptandı. Her iki yaş grubunun PUKI puanlarını karşılaştırdığımızda adolesan yaş grubunun uyku kalitesinin daha kötü olduğu görülmüştür ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. (p=0,005)

**Tablo 4.5 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda yaş grupları ile Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin karşılaştırılması**

	<b>PUKI&lt;5 puan</b>	<b>PUKI&gt;5 puan</b>	<b>p</b>
	n(%)	n(%)	
6-12 yaş	44 (%86,3)	7 (%13,7)	0,005
13-18 yaş	11 (%53,4)	10 (%47,6)	

PUKI: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

Hastalarımıza öznel uyku kalitesi değerlendirmek için sorduğumuz geçen hafta uyku kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz sorusuna hastaların tamamına yakını çok iyi ve iyi yanıtlarını vererek düşük puan aldılar. Hafif şiddetteki hasta grubu ile orta ve ağır şiddetteki hastaları karşılaştırdığımızda benzer puanlara sahip olduğunu aralarında istatistiksel anlamlılık olmadığını saptadık.(p=0,898)

Her iki grubun uykuya dalarken yaşadığı gecikme arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.(p=0,354)

Orta ve ağır şiddetteki hastaların uyku etkinliği hafif şiddetli hastalara göre azaldığı görüldü. Ancak ikisi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.(p=0,481)

Çalışmamızda AAA grubunda orta ve ağır şiddetli hastaların uyku bozukluğu puanları daha yüksek ortalamaya sahiptir. Ancak her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.(0,397)

Ayrıca AAA grubunda gündüz işlev bozukluğu puan ortalaması hafif şiddetli hastalarda orta ve ağır hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (0,346)

**Tablo:4.6 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda hastaların, hastalık şiddeti ile uyku kalitesi bileşenlerinin karşılaştırılması**

	<b>Hafif şiddetli (ISSF&lt;2 puan)</b>	<b>Orta ve ağır şiddetli (ISSF&gt;2)</b>	p
	Ortalama ±ss	Ortalama ±ss	
<b>Öznel uyku kalitesi</b>	0,4±0,7	0,41±0,57	0,989
<b>Uyku latansı/gecikmesi</b>	0,94±0,89	0,96±0,78	0,354
<b>Alışılmış uyku etkinliği</b>	0,19±0,59	0,7±0,25	0,481
<b>Uyku bozukluğu</b>	1,09±0,6	1,25±0,63	0,397
<b>Gündüz işlev bozukluğu</b>	0,4±0,77	0,20±0,5	0,346

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

Araştırmamızda homozigot mutasyona sahip hastaların ortalama ÇDÖ puanlarının, heterozigot ve birleşik heterozigot mutasyona sahip hastalara göre daha yüksek olduğunu saptadık. Ancak her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,327)

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi sonuçlarına baktığımızda homozigot ve heterozigot mutasyona sahip kişilerin aynı ortalama puana ve birleşik heterozigot hastalara göre daha yüksek puana sahip olduğunu saptadık. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı fark değildir. (p=0,997)



Genetik gruplarına göre ISSF sonuçlarına baktığımızda her üç grup için benzer sonuçlar bulmaktayız ve istatistiksel bir anlamlılık bulunmamaktadır. (p=0,878)

**Tablo 4.7 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda genetik gruplarına göre Çocuklar için Depresyon Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi ve FMF için Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi puanlarının karşılaştırılması**

	<b>Homozigot mutasyon</b>	<b>Heterozigot mutasyon</b>	<b>Birleşik heterozigot mutasyon</b>	p
	Ortalama ±ss	Ortalama ±ss	Ortalama ±ss	
<b>Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği</b>	15±10,5	7,6±4,5	8,0±4,4	0,327
<b>Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi</b>	3±2,3	3±2,4	2,8±1,7	0,997
<b>ISSF</b>	2,2±1,0	2,4±1,	2,4±1,5	0,878

P: Mann-Whitney U

ISSF: FMF için Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi

Çalışmamızda AAA grubunda yaş grupları ile ÇDÖ puanlarını karşılaştırdığımızda 6-12 yaş grubunda ÇDÖ puanı 19 puanın altında olan %96,1 (n=49) , ÇDÖ puanı 19'u geçen %3,9 (n=2) oranda hasta bulunmaktadır.

13-18 adolesan yaş grubunda ise %90 (n=19) hastanın ÇDÖ puanı 19 puanın altında, %9,5 (n=2) hastanın ÇDÖ puanı 19 puanı geçmektedir. Her iki yaş grubu karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,575)

**Tablo 4.8 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda yaş grupları ile Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeğinin karşılaştırılması**

	<b>ÇDÖ&lt;19 puan</b>	<b>ÇDÖ&gt;19 puan</b>	<b>p</b>
	n(%)	n(%)	
6-12 yaş	49 (%96,1)	2 (%3,9)	0,575
13-18 yaş	19 (%90,5)	2 (%9,5)	

ÇDÖ: Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

Çalışmamızda AAA grubunda ÇDÖ puanlarını kız ve erkek cinsiyet olarak karşılaştırdığımızda; istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.(p=0,277)

**Tablo 4.9 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda cinsiyet ile Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği puanlarının karşılaştırılması**

	<b>ÇDÖ &lt;19 puan</b>	<b>ÇDÖ &gt;19 puan</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>	n(%)	n(%)	
<b>Kız</b>	32(%97,3)	3(%8,6)	0,277
<b>erkek</b>	36(%97,3)	1(%2,7)	

ÇDÖ: Çocukluk çağı depresyon Ölçeği

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

Araştırmamızda AAA grubunda ISSF ile yaş gruplarını karşılaştırdığımızda 6-12 yaş (okul çocukluğu) döneminde hastaların %58,8 (n=30) hafif, %41,2 (n=21) orta şiddette olduğunu saptadık. Bu yaş grubunda ağır şiddette hasta bulunmamaktadır.

13-18 yaş (adolesan dönem) grubuna baktığımızda %61,9 (n=13) hafif, %33,3 (n=7) orta şiddette, %4,8 (n=1) ağır şiddetteydi. Her iki yaş grubunu karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,362)

**Tablo 4.10 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda yaş grupları ile FMF için Uluslararası Şiddet Skorum Sistemi karşılaştırılması**

	Hafif şiddette ISSF	Orta şiddette ISSF	Ağır şiddette ISSF	p
Yaş grupları	n(%)	n(%)	n(%)	
6-12 yaş	30 (%58,8)	21 (%41,2)	0 (%0,0)	0,362
13-18 yaş	13 (%61,9)	7 (%33,3)	1 (%4,8)	

ISSF: FMF için Uluslararası Şiddet Skorum Sistemi

Çalışmamızda AAA grubunda cinsiyet ile ISSF skorlarını karşılaştırdığımızda; kızların %62,9 (n=22) hafif, %34,3 (n=12) orta, %2,9 (n=1) ağır şiddette hastalığa sahiptir.

Erkek cinsiyete baktığımızda %56,8 (n=21)hafif, %43,2 (n=16) orta şiddette hastalığa sahiptir. Ağır şiddette hasta bulunmamaktaydı. Her iki cinsiyeti karşılaştırdığımızda ise istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,546)

**Tablo 4.11 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda Cinsiyet ile FMF için Uluslararası Şiddet Skorum Sistemi karşılaştırılması**

	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Ağır</b>	<b>p</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Kız</b>	22 (%62,9)	12 (%34,3)	1 (%2,9)	0,546
<b>Erkek</b>	21 (%56,8)	16 (%43,2)	0 (%0)	

Çalışmamıza katılan hastaları ISSF'ye göre yapılan şiddet skorlamasında hafif olarak sınıflandırılan hastaların %25,6'sında (n=11) kötü uyku kalitesi saptanmıştır, orta şiddetteki hastalığa sahip kişilerin %17,9'unun (n=5) uyku kalitesi kötü bulundu.

Ağır hastalığa sahip bir kişinin de PUKI puanı beşin üzerinde olup kötü uyku kalitesine sahiptir. Ancak her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. (p=0,146)

**Tablo 4.12 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda FMF için Uluslararası Şiddet Skorum Sistemi puanlarına göre Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi puanlarının karşılaştırılması**

	<b>PUKI &lt;5 puan</b>	<b>PUKI &gt;5 puan</b>	<b>p</b>
<b>ISSF şiddeti</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>hafif</b>	32(%74,4)	11(%25,6)	0,146
<b>orta</b>	23(%82,1)	5(%17,9)	
<b>ağır</b>	0	1(%100)	

ISSF: FMF için Uluslararası Şiddet Skorum Sistemi

PUKI: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

Çalışmamızda AAA grubunda PUKI ile ÇDÖ puanları karşılaştırıldığında; kötü uyku kalitesine sahip kişilerin %11,8'inde (n=2) depresyon puanı yüksek saptanmıştır. Her iki grubu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.(p=0,201)

**Tablo 4.13 Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi puanlarının Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği puanları ile karşılaştırılması**

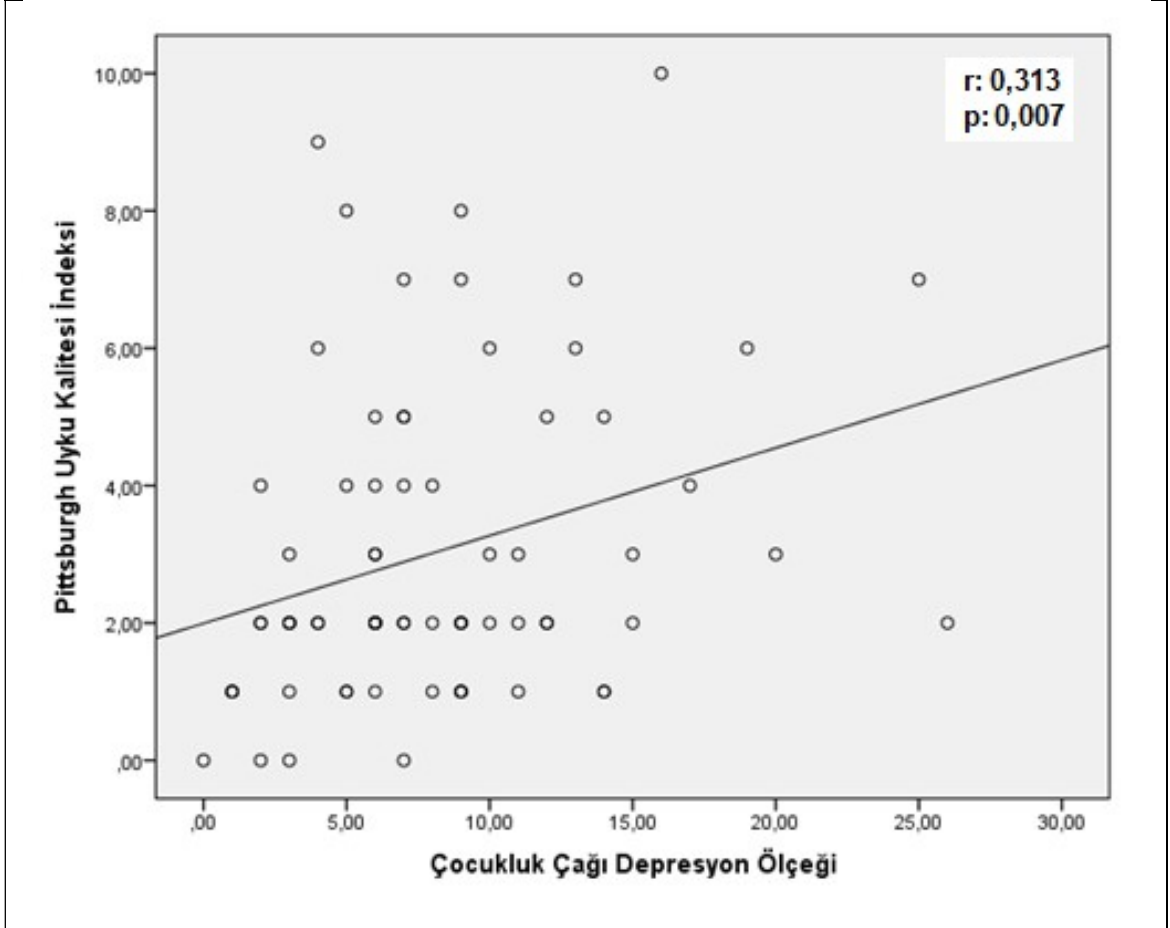
	ÇDÖ <19 puan	ÇDÖ >19 puan	p
PUKI puanı	n(%)	n(%)	
PUKI <5 puan	53 (%96,4)	2 (%3,6)	0,201
PUKI >5 puan	15 (%88,2)	2 (%11,8)	

ÇDÖ: Çocukluk çağı depresyon Ölçeği

PUKI: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

Çalışmamızda AAA grubunda ISSF puanı ile PUKI ve ÇDÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0,304)

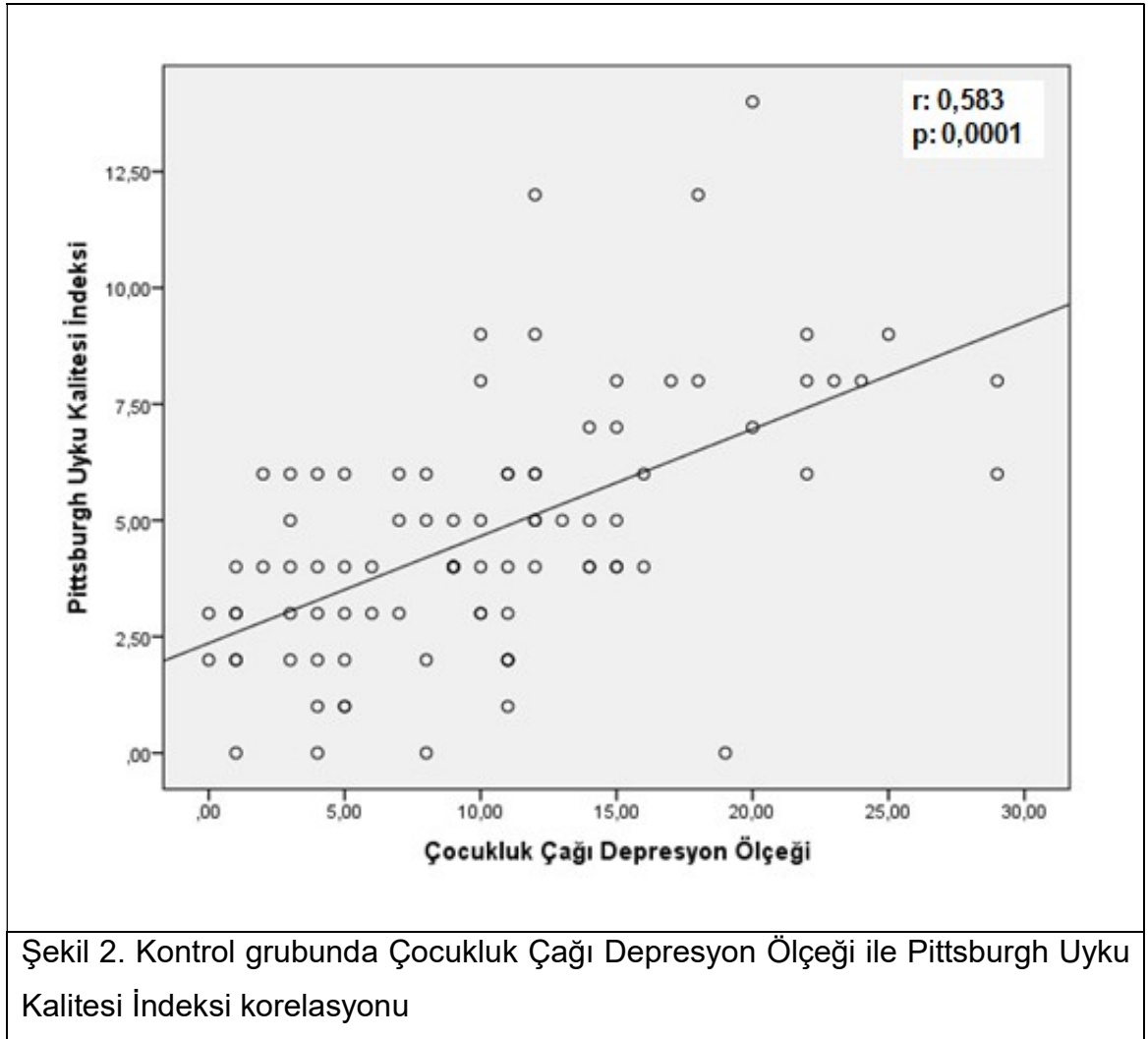
Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda PUKI puanı ile ÇDÖ puanı arasında pozitif yönlü orta düzeyli korelasyon saptandı (r: 0,313, p=0,007). (Şekil 1)



Şekil 1. Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği ile Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi korelasyonu

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

Kontrol grubunda PUKI puanı ile depresyon puanı arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptandı (r: 0,583, p=0,0001). (Şekil 2)



Şekil 2. Kontrol grubunda Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği ile Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi korelasyonu

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

## 5.TARTIŞMA

Araştırmamız, AAA hastalarının uyku kalitesinin daha iyi olduğunu ve sağlıklı kontrollerden daha düşük depresyon skoruna sahip olduğunu göstermiştir. Literatüre baktığımızda; çalışmamız çocuk ve ergen AAA hastalarında uyku kalitesini değerlendiren ilk çalışmalardan biridir. Bu nedenle, sonuçlarımızla karşılaştırabileceğimiz fazla çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen 72 AAA hastasının PUKI ortalama puanları, sağlıklı kontrollere göre daha düşük olup ancak kontrol grubunun skor ortalaması çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca her iki grubun ortalama PUKI puanları beşin altındadır ve bu sonuç iyi uyku kalitesine sahip olduğunu düşündürmektedir. Küçükşahin ve arkadaşlarının 2018 yılında AAA tanılı hastaların uyku bozukluklarını değerlendirdiği çalışmalarında AAA tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerin total PUKI puanları karşılaştırılmış; AAA hastalarının puanları anlamlı yüksek bulunmuştur (120). Makay ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada 51 AAA tanılı hasta ile 84 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış; AAA'lı hastaların sağlıklı akranlarına göre daha fazla uyku problemine sahip olduklarını ifade etmişlerdir ilaveten AAA'lı hastalar sağlıklı kontrollere kıyasla daha çok uyku başlangıcında gecikme, uyku kaygısı, gece uykusunda yürüme bildirmişlerdir (15).

Boergers ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede astım, atopik dermatit, kanser, kistik fibrozis, diabet, egzema, epilepsi, baş ağrısı, inflamatuvar kemik hastalıkları, juvenil romatoid artrit, migren, obezite, ağrı, tekrarlayan karın ağrıları, orak hücreli anemi gibi kronik hastalığa sahip hastaların sağlıklı kişilere göre daha fazla uyku problemleri yaşadığı gösterilmiştir (118). 2008 yılında kronik hastalığı olan çocuklarda uyku ve duygudurumun incelendiği bir diğer çalışmada ise kronik hastalığı olan çocuklar ile sağlıklı akranlarının uykusu karşılaştırıldığında; yatakta geçirilen zaman arasında fark bulunmazken, kronik hastalığı olan grubun gece uyanmaları ve uykuya dalma süreleri sağlıklı gruba



göre daha fazla bulunmuş, duygusal ve davranışsal problemlerin artması uyku sorunlarının artmasında önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (119).

Çalışmamızda literatürden farklı olarak kontrol grubunun PUKI skor ortalaması çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar sitokinler, merkezi sinir sistemindeki uykunun düzenlenmesini etkileyebilir. IL - 2, IL - 6, IL - 12, IL and 17 gibi birçok enflamatuvar sitokin ve IL - 18, AAA hastalarında ataklar sırasında veya ataklar arasında yükselmiştir (122).

Çalışmamızda AAA grubumuzun ataksız dönemde anketleri doldurmuş olması, kronik hastalığa maruziyetin süresinin kısa olması, olgularımızın çoğunun hafif şiddette olması gibi nedenlerle PUKI skor ortalamasının kontrol grubunda yüksek çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Araştırmamızda AAA grubunda yaş grupları ile PUKI puanlarını karşılaştırıldığında 6-12 yaş döneminde PUKI puanı beş puanın altında olan ve iyi uyku kalitesine sahip olan çocuk hasta sayısı 44 (%86,3), puanı beşin üstünde olan ve kötü uyku kalitesine sahip olan hasta sayısı 7 (%13,7) idi. 13-18 yaş adolesan grubuna baktığımızda ise PUKI puanı beş puanın üstünde olan 10 hasta (%47,6) idi. Her iki yaş grubunun PUKI puanlarını karşılaştırdığımızda adolesan yaş grubunun uyku kalitesinin daha kötü olduğu görülmüştür ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Şenol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer şekilde adolesan yaş grubunda uyku kalitesinin bozulduğunu göstermiştir (121). Küçükşahin ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı bir çalışmada AAA hastaları; 8-12 yaş (çocuk) ve 13-18 yaş (adolesan) olarak gruplanarak karşılaştırıldığında yatma zamanı direnci, uyku kaygısı ve parasomniler çocuklarda anlamlı olarak daha fazla iken uyku süresi problemi adolesanlarda daha fazla bulunmuştur (120).

Hastalarımızın öznel uyku kalitesini değerlendirdiğimizde; hafif şiddetteki hasta grubu ile orta ve ağır şiddetteki hastaları karşılaştırdığımızda benzer puanlara sahip olduğunu saptadık. Benzer şekilde Şenol ve arkadaşlarının adolesanlar üzerine yaptığı çalışmada %65 hastanın öznel uyku kalitesine çok iyi ve iyi diye yanıt verdiğini görmekteyiz (121). AAA'lı hastalar üzerine yapılan

çalışmada da benzer şekilde hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun öznel uyku kalitesi benzer ve çoğunluk iyi-çok iyi şeklinde tanımlanmıştır ve aralarında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (120).

Her iki grubun uykuya dalarken yaşadığı gecikme arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. AAA grubumuzun uykuya dalma süresi 0-30 dakika arasındaydı. Benzer şekilde Şenol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %58 hastanın uykuya dalma süresi maksimum 30 dakika olmaktadır (121). Küçükşahin ve arkadaşlarının AAA hastaları üzerinde yapılan çalışmasında ise hasta kişilerin sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde uykuya dalışları uzadığı bulunmuştur (120).

Çalışmamızda AAA grubumuzda orta ve ağır şiddetteki hastaların uyku etkinliği hafif şiddetli hastalara göre azaldığı görüldü. Bu verilerden yola çıkarak hastalık şiddeti arttıkça yatakta olma süresinden bağımsız şekilde kişinin uyku süresinin azaldığını görmekteyiz. Adölesanlar ile yapılmış çalışmaya baktığımızda %17 hastanın kötü uyku kalitesine yönlendiren azalmış uyku etkinliğine sahip olduğunu görmekteyiz (121). Benzer şekilde AAA hastaları ile yapılan uyku kalitesi çalışmasında hasta bireylerin sağlıklı kontrollere göre azalmış alışılmış uyku etkinliğine sahip olduğunu görmekteyiz (120). Bu bilgilere baktığımızda hastalık şiddetinin artışı ile AAA hastalarının uyuma sürelerinin az olması ile bağlantı olduğunu düşünebiliriz.

Ailesel Akdeniz Ateşi grubumuzda hafif ile orta ve ağır şiddetli hastaları karşılaştırdığımızda; orta ve ağır şiddetli hastaların uyku bozukluğu puanları daha yüksek ortalamaya sahiptir. AAA'lı hasta grubunu içeren çalışmada hasta bireyler ile sağlıklı kontrollerin uyku bozukluğu puanları benzer çıkmıştır (120). Hasta grubumuzda gündüz işlev bozukluğu puan ortalaması hafif şiddetli hastalarda orta ve ağır hastalara göre tezat şekilde nispeten daha yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel anlamlı sonuç saptanmamıştır. Benzer şekilde Küçükşahin ve arkadaşlarının çalışmasında AAA hastaları ile sağlıklı kontrollerin gündüz işlev bozukluğunu karşılaştırıldığında her iki grupta benzer puanlar çıkmıştır; istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır (120).

Araştırmamızda AAA grubumuzda PUKI sonuçlarına baktığımızda homozigot ve heterozigot mutasyona sahip kişilerin benzer sonuca ve birleşik heterozigot hastalara göre yüksek olduğunu saptadık. Makay ve arkadaşlarının da yaptığı çalışmada benzer şekilde homozigot mutasyona sahip olan hastaların diğer hastalar ile benzer uyku skoruna sahip olduğu görülmüştür; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (15).

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastaların duygu durumlarını değerlendiren çalışma sayısı çok değildir. Makay ve arkadaşlarının yaptığı 43 hastayı içeren bir çalışmada AAA tanısı ile takip edilen çocuk ve ergenlerin anksiyete puanları arasında sağlıklı kontrollerle fark bulunmamış; depresyon puanları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (13). Alaylı ve arkadaşlarının AAA hastaları üzerinde yaptığı başka bir çalışmada ise 6-18 yaş aralığında sağlıklı kontroller ile AAA hastalarının depresyon puanları karşılaştırılmış; AAA hastalarının depresyon puanları anlamlı yüksek bulunmuştur (116). Benzer şekilde Ertekin ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı AAA hastalarında depresyon ve anksiyete değerlendirildiği çalışmaya baktığımızda ise AAA tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerin depresyon ve anksiyete puanları arasında fark bulunmamıştır(14). Bizim çalışmamızda 6-18 yaş arası AAA tanılı hastalarımızın depresyon puanları sağlıklı kontrollere kıyasla düşük bulunmuştur.

Duygudurum bozuklukları, kronik hastalıkların doğal bir parçası olarak kabul edilebilir ve tedaviyi geliştirmek için erken ve uygun bir tanıya ihtiyaç vardır. AAA hastalığında aşırı inflamasyon, depresyon ve anksiyete patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilir. Yüksek serum sitokin (tümör nekroz faktörü -  $\alpha$ , interlökin [IL] -2, IL - 6, IL - 12, -IL - 17 ve IL - 18) seviyeleri bildirilmekte ve bu sitokin yollarını hedef alan tedavi araştırması devam etmektedir (123).

IL - 2, IL - 6, IL - 12, gibi birçok inflamatuvar sitokin ve IL - 18, AAA hastalarında ataklar sırasında veya arasında yükselmiştir (124). Bu veriler ışığında, inflamasyonun AAA hastalarının duygudurum bozukluklarına katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Çalışma grubumuzun ataksız dönemde anketleri doldurmuş olması, kronik hastalığa maruziyetin süresinin kısa olması,

olgularımızın çoğunluğunun hafif şiddette olması gibi nedenlerle depresyon skor ortalamasının kontrol grubunda yüksek çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Ailesel Akdeniz Ateşi grubumuzda ÇDÖ puanlarını kız ve erkek cinsiyet olarak karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde Makay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAA hastalarında kız ve erkek cinsiyetin depresyon puanları benzer bulunmuş ve istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (13).

Çalışmamızda AAA grubumuzun ÇDÖ sonuçlarını karşılaştırdığımızda homozigot mutasyona sahip hastaların ortalama puanlarının, heterozigot ve birleşik heterozigot mutasyona sahip hastalara göre daha yüksek olduğunu saptadık. Makay ve arkadaşlarının AAA hastaları ile 2010 yılında yaptığı çalışmada, M694V ve diğer mutasyonlar arasında depresyon ve anksiyete skorları farklı bulunmamıştır (13). Çağlar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 81 AAA tanısı ile takip edilen hastada M694V genotipinde amiloidoz gelişme sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca M694V homozigot hastalarda artrit ve ağır hastalık görülme sıklığının da daha fazla görüldüğü saptanmıştır (32). M694V mutasyonunun daha erken yaşta hastalık başlangıcı, daha sık artrit ve artralji ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (20). Bu bilgiler ışığında homozigot mutasyon taşıyan hastaların artrit gibi hayat kalitesini bozabilecek bulgulara neden olmasının depresyon benzeri duygudurum bozukluğuna yol açabileceğini düşündürmekte ve bu açıdan hastaları yakın izlem gerektirdiğini düşünmekteyiz.

Araştırmamızdaki çalışma grubundaki tüm hastalar ISSF skora sistemi ile değerlendirildi. Hastaların %59,7 si (n=43) hafif, %38,9 (n=28) orta, %1,4 (n=1) ağır şiddettedir. Çalışma grubumuzun ISSF ile ortalama skor puanı  $2,4 \pm 1,2$  puan olarak saptandı.

2017 yılında yapılan MEFV mutasyonu saptanmayan AAA hastaların demografik ve klinik özellikleri adlı bir çalışmada 205 hastanın ISSF ile yapılan değerlendirmesinde hastaların %29,3'ü hafif, %64,4'ü orta, %6,3'ü ciddi olarak belirlendi. Bu çalışmanın sonucunda ISSF Skorlaması ile ciddi olarak

sınıflandırılan hastaların oranı, diğer hastalık ağırlık skorumaya sistemlerine göre daha düşük bulundu (114). Bunun nedeni ISSF Skoruması'nda Pras ve Mor Skoruması'ndan farklı olarak AAA'ya bağılı gelişen kronik sekel, organ disfonksiyonu, organ yetmezliğı gibi hastaların daha uzun dönem takip gerektiren durumları değerlendirmesidir. Günümüzde AAA hekimler tarafından erken dönemde tanı alıp yakın takip edilmesi nedeni ile ciddi sekel ve komplikasyonları az görülebilir (112-115). Bu komplikasyonların daha az görülmesi nedeniyle AAA hastalarımızın ISSF skorlarında düşüşe neden olabilir.

İzmir ilinde Behçet Uz Çocuk Hastanesinde yapılan bir diğer 160 hasta ile yapılan AAA hastalarını değerlendiren çalışmada hastaların ISSF ile değerlendirildiğinde hastaların 34 tanesi hafif şiddette (%21.3), 113 tanesi orta şiddette (%70.6), 13 tanesi ağır şiddette (%8.1) saptandı (115). Demirkaya ve arkadaşlarının AAA üzerine 2016 yılında yaptığı şiddet skoruması olarak ISSF kullanılan geniş çaplı çalışmanın sonuçlarına baktığımızda 162 pediatrik hastanın 71 tanesi hafif-orta şiddette (% 44) , 91 tanesi ağır şiddette (% 56) saptanmıştır(19). Bizim çalışmamızda hastalarımızın büyük çoğunluğu hafif şiddette olduğu saptanmıştır.

Özdemir ve arkadaşlarının 2017 yılında İzmir ilinde yaptığı "FMF Tanısı Alan Türk Çocuklarda ISSF Skorlarının Değerlendirilmesi" adlı çalışmada yaş gruplarının sonuçlarına baktığımızda 7-12 yaş arası toplam 56 hasta bulunup 15 tanesi hafif şiddette (%26.8), 40 tanesi orta şiddette (%71.4), 1 tanesi ağır şiddette (%1.8) saptanmıştır. 13-18 yaş toplam 80 hasta bulunup 13 tanesi hafif şiddette (%13.2), 57 tanesi orta şiddette (%71.2), 10 tanesi ağır şiddette (%12.5) saptanmıştır. Özdemir ve arkadaşlarının bu çalışmasında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca yaş grubu olarak 13-18 yaş grubunda oransal olarak bakıldığında ağır şiddetteki hasta sayısının diğer yaş grubundan daha fazla olduğu saptanmıştır (115).Bizim çalışmamızda da diğer çalışmaların sonuçları benzerdi. 13-18 yaş grubunda ağır şiddette hastalık oranı diğer yaş grubundan yüksek bulunmuştur. Adolesan yaş grubunda bu bulgular bize hastalık şiddetinin yaşla birlikte artabileceğini

düşündürmüştür. Aynı çalışmada kız hastaların; 19 tanesi hafif şiddette (%21,6), 62 tanesi orta şiddette (%70.5), 7 tanesi de ağır şiddette (%8) saptandı. Erkek hastaların; 15 tanesi hafif şiddette (%20.8), 51 tanesi orta şiddette (%70.8), 6 tanesi ağır şiddette (%8.3) olarak saptandı (115). Bizim çalışmamız ile benzer şekilde her iki cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca Özdemir ve arkadaşlarının bu çalışmasında yirmi dokuz hastanın 2 homozigot patolojik gen mutasyonu taşımakta, bunlardan 1 tanesi hafif şiddette (% 3.4), 21 tanesi orta şiddette (% 72.4), 7 tanesi de ağır şiddette (% 24.1) saptanmıştır. 2 homozigot patolojik gen mutasyonu taşıyan hastalarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği saptandı (115). Bizim çalışmamızda farklı olarak homozigot mutasyona sahip olan hastalardan ağır şiddette ISSF skoruna sahip hasta bulunmamaktadır.

Kalkan ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada ise Pras (16) ve Mor (17)'un önerdiği skorlama sistemleriyle değerlendirdikleri popülasyonda en sık görülen 3 homozigot mutasyon (M694V, M680I, M694I) pozitifliği saptanan olgularda hastalığın diğer popülasyon grubuna göre daha şiddetli seyrettiği saptanmıştır (18). ISSF kullanılarak şiddet skorlaması yapılan literatürde karşılaştırma yapılacak çalışma sayısı şu an için kısıtlıdır.

Çalışmamızda AAA hastalarımızın ISSF ile hafif-orta-ağır olarak sınıflandırarak bu sınıflamaya göre uyku kalitesine baktığımızda ise hafif şiddetteki hastaların %25,6'sında kötü uyku kalitesi saptanmıştır, orta şiddetteki hastalığa sahip kişilerin %17,9'unun uyku kalitesi kötü bulunmuştur. Ağır hastalığa sahip bir kişinin de PUKI puanı beşin üzerinde olup kötü uyku kalitesine sahiptir. Hastalık şiddeti arttıkça hastaların uyku problemi yaşayabileceği ve bu açıdan hastaları yakın takip edilmesini önermekteyiz.

Küçükşahin ve arkadaşlarının AAA hastalarındaki uyku bozuklukları üzerine yaptıkları çalışmada AAA tanılı 174 hastanın yetmiş dört hastada (% 42.5) hafif, 68 (% 39.1) hastada orta, 32 (% 18.4) ağır şiddette hastalık mevcuttur. Toplam PUKI puanı her grup için bakıldığında hafif hastalıklarda  $3.73 \pm 1.87$ , orta hastalıkta  $6.50 \pm 2.54$  ve ağır şiddette hastalıkta  $8.75 \pm 3.24$  olarak bulunmuştur. Hastalık şiddeti arttıkça uyku kalitesi anlamlı derecede bozulmuştur(120). Bizim

çalışmamız ile bu çalışmadaki sonuçlar çelişmektedir. Ancak her iki çalışmayı karşılaştırdığımızda bizim çalışmamızdaki AAA tanılı hastaların büyük çoğunluğu hafif şiddette hastalığa sahiptir ve atak sayısının ikiden az olduğunu ve hayat kalitesini etkileyen artrit benzeri şikayetlerin neredeyse hiç olmadığını belirtmişlerdir. Bu nedenle hastalarımızın uyku kalitesinin iyi olduğunu düşünmekteyiz. Küçükşahin ve arkadaşlarının geniş çaplı yaptığı çalışmada hastaların büyük çoğunluğu orta ve ağır şiddettedir ve hayat kalitesini bozacak semptomlara ve artmış atak sıklığına sahip olmaları nedeni ile uyku kalitelerinde belirgin bozukluk gördüğünü ifade etmişlerdir (120).

Araştırmamızda AAA grubunda PUKI ile ÇDÖ puanları ile karşılaştırıldığında; iyi uyku kalitesine sahip olan bireylerin %3,6'sında depresyon puanı 19'un üzerindedir. Kötü uyku kalitesine sahip kişilerin %11,8 inde depresyon puanı yüksek saptanmıştır. Bu iki grubu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Ailesel Akdeniz Ateşi grubunda ISSF puanı ile PUKI ve ÇDÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. AAA tanılı hastalarımızın ISSF skorlamasında büyük çoğunluğun hafif şiddette olması nedeni ile depresyon ve uyku kalitesi puanları arasında korelasyon saptanmadığını düşünmekteyiz.

Durcan ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı bir çalışmanın sonucunda adolesanlarda fiziksel ve ruhsal problemler uyku kalitesinde bozulmalara yol açmaktadır. AAA hastaları ile yapılan bu çalışmada da benzer şekilde uykudaki bozulmalar ve depresyon arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (117). Benzer şekilde çalışma grubumuzda PUKI puanı ile depresyon puanı arasında pozitif yönlü orta düzeyli korelasyon saptandı.

Kronik hastalıklarda uykunun duygusal ve davranışsal problemlerle ilişkisini araştıran bir çalışmada kronik hastalığı olanlarda uykuya dalma ve gece sık uyanma sağlıklılara göre daha çok bulunmuştur (119). Küçükşahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kötü uykuya sahip AAA hastalarının depresyon puanları daha yüksek bulunmuştur (120). Benzer şekilde

çalışmamızda uyku kalitesi ile depresyon arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ve hastaların duygudurumlarındaki bozulmaların uyku kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.

### **Çalışmamızın güçlü yanları;**

Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı çocuk ve ergenlerin uyku ve depresyonunu ISSF şiddet skorlaması ile birlikte değerlendiren ilk çalışmalardan biridir.

### **Çalışmamızın kısıtlılıkları;**

Hastalarımıza uyku kalitesi değerlendirmek için PUKI anketi doldurulmuştur. PUKI öznel bir değerlendirme yapmaktadır ve sonuçlar subjektiftir.

Ayrıca bu hastalarımıza hastanemizde çocuk polisomnografi olmaması nedeni ile uygulanamamıştır.

Bu kısıtlılıklar dikkate alınarak başka çalışmalarda daha güçlü sonuçlar elde edileceğini düşünmekteyiz.



## 6.SONUÇ

Çocuk ve ergenlerde AAA hastalarında depresyon, uyku kalitesini ve ilişkili faktörleri değerlendiren literatürdeki ilk çalışmalardan birini sunuyoruz. Çocuk AAA hastalarında uyku ve ruh halinin ne aşamada olduğu net olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın AAA hastalarının uyku ve depresyon durumunu değerlendirilmesi açısından literatüre farklı bir bakış açısından katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte AAA hastalarının uyku kalitesini ve duygudurumlarını etkileyen mekanizmaları aydınlatmaya yönelik uzun süreli takipleri olan daha büyük popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

- 1- Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene cloned at last. N Engl J Med 1997;337:1548-1549.
- 2- Brydges S, Athreya B, Kastner DL. Periodic fever syndromes in children. In: Cassidy JT, Petty RE (eds) Textbook of pediatric rheumatology, 5th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005: pp 657–670
- 3- Zemer D, Pras M, Sohar E. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 1986; 314:1001–1005
- 4- Zemer D, Revach M, Pras M et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. N Engl J Med 1974;291:932–934
- 5- Ludomirsky A, Passwell J, Boichis H. Amyloidosis in children with familial Mediterranean fever. Arch Dis Child 1981; 56:464–467
- 6- Oner A, Erdoğan O, Demircin G. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. Pediatr Nephrol. 2003;18: 521–526
- 7- Blackman JA, Gurka MJ. Developmental and behavioral comorbidities of asthma in children. J Dev Behav Pediatr. 2007; 28:92–99
- 8- Dantzer C, Swendsen J, Maurice-Tison S. Anxiety and depression in juvenile diabetes: a critical review. Clin Psychol Rev. 2003; 23:787–800
- 9- Kanner S, Hamrin V, Grey M. Depression in adolescents with diabetes. J Child Adolesc Psychiatr Nurs. 2003; 16:15–24
- 10- Ekinci O, Titus JB, Rodopman AA. Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. Epilepsy Behav 2009; 14:8–18

- 11- Endermann M, Zimmermann F. Factors associated with health-related quality of life, anxiety and depression among young adults with epilepsy and mild cognitive impairments in short-term residential care. *Seizure*.2009; 18:167–175
- 12- Makay B, Ünsal E, Arslan N. Health-related quality of life of school-age children with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*.2009; 27:S96–S101
- 13- Makay B, Emiroğlu N, Ünsal E. Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*.2010; 29:375–379
- 14- Fidan T, Ertekin V, Sürücü İ. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan çocuk ve ergenlerin psikiyatrik yönleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*.2011 54: 204-210
- 15- Makay B, Balahan. Assessment of sleep problems in children with familial Mediterranean fever. *International journal of rheumatic diseases*, 2017, 20.12: 2106-2112.
- 16- Pras E, Livneh A, Balow JE Jr.. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998; 75:216–219.
- 17- Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P. Evaluation of Disease Severity in familial mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*.2005;35:57-64.
- 18- Kalkan G, Demirkaya E, Acikel CH. Evaluation of the current disease severity scores in paediatric FMF: is it necessary to develop a new one? *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51:743–748
- 19- Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, Gattorno M. FMF Arthritis Vasculitis and Orphan disease Research in pediatric rheumatology (FAVOR). Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1051-1056.

- 20- Tunca M, Akar S, Onen F. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(1): 1–11.
- 21- Onen F, Sumer H, Turkyay S, Akyurek O. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22(4 Suppl 34): 31-34.
- 22- Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. *Jt Bone Spine.* 2009;76(3):227–233.
- 23- Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1447–1453
- 24- Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatol Int.* 2009; 29(11): 1307-1317.
- 25- Ritis K, Giaglis S, Spathari N, Micheli A. Non-isotopic RNase cleavage assay for mutation detection in MEFV, the gene responsible for familial Mediterranean fever, in a cohort of Greek patients. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004;63: 438-443.
- 26- Chen X, Fischel-Ghodsian N, Cercek A. Assessment of pyrin gene mutations in Turks with familial Mediterranean fever (FMF). *Human Mutation.* 1998;11:456-460
- 27- Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2003;18:853-859.
- 28- Akpolat T, Ozkaya O, Ozen S. Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene.* 2012;492:285-289.
- 29- Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, El-Khatebb M. Familial Mediterranean Fever in the Syrian population: Gene mutation frequencies, carrier rates and

phenotype-genotype correlation. *European Journal of Medical Genetics* 2006, 49:481-486.

30- Ibrahim G. H. , Khalil F. A. , Mostafa F.. Analysis of common MEFV mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever: molecular characterisation of the disease. *Br. J. Biomed. Sci.* 2010;67, 202–207

31- Örün E, Yalçinkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ve Amiloidoz. *Türk Nefroloji Diyaliz ve transplantasyon dergisi.* 2003;12:1-7.

32- Çağlar A, Özçelik G. Ailevi Akdeniz ateşi olan çocuklarda genotip-fenotip ilişkisi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2018;8(2):144-150

33- Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (Familial Mediterranean Fever). *Am J Med Sci* 1981;281:15–18

34- Baykal Y, Sağlam K, Yılmaz Mİ. Serum sIL-2r, IL6, IL-10 and TNF-alpha level in Familial Mediterranean Fever patients. *Clin Rheumatol* 2003;22:99–101

35- Ozcakar Z.B, Yalçinkaya F, Yuksel S. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in Familial Mediterranean Fever. *Clin Rheumatol* 2006;25:149– 152

36- Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986;163:1433–1450

37- Aisen PS, Haines KA, Given W. Circulating hydroxy fatty acids in familial Mediterranean fever. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82:1232-1236

38- Shohat M, Korenberg JR, Schwabe AD, Rotter JI. Hypothesis: Familial Mediterranean fever - a genetic disorder of the lipocortin family? *Am J Med Genet* 1989;34:163-167

- 39- Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 1999;26:983–1986.
- 40- Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD. The familial mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001; 98: 851-859.
- 41- Tidow N, Chen X, Muller C. Hematopoietic specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood* 2000; 95: 1451- 1455.
- 42- Yu JW, Wu J, Zhang Z. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ* 2006; 13: 236-249.
- 43- Simon Avan der Meer JW: Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 292: 86-98.
- 44- Baskin E, Saatci U. Familial Mediterranean Fever. *Curr Rheumatol Rev.* 2006; 2: 101-108.
- 45- Kasapcopur O, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. *Turk Pediatri Arşivi* 2006;41: 9-17.
- 46- Bilginer Y, Bakkaloğlu A. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Amiloidoz. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı*, 2006;8:33-40.
- 47- Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972;5:44- 49.
- 48- Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med.* 2007; 65: 318-324.
- 49- Kees S, Langevitz P, Zemer D. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM.* 1997; 90: 643-647.

- 50- Iliçin, G., Biberöğlu, K., Süleymanlar, G., Ünal, S. Ailesel Akdeniz Ateşi. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi. İstanbul. 2005. 2779–2783.
- 51- Balaban B, Yasar E, Ozgul A. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthropathy: Importance of differential diagnosis. Rheumatol Int. 2005;25(8):641–644.
- 52- Gealia A, Zamir S Neurological manifestations in Familial Mediterranean Fever. Ped Neurol 1993; 9: 301-302.
- 53- Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, Çalışkan S, Tüzüner N et al. Vasculitis in Familial Mediterranean Fever J Rheumatol 1997;24:323-327.
- 54- Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schonlein purpura. J Rheumatol. 2008;35:2427–24279
- 55- Grateau G. The relation between Familial Mediterranean Fever and amyloidosis. Current Opinion in Rheumatology, 2000;12:61-64
- 56- Woo P, Robson M, O'Brien J. A genetic marker for systemic amyloidosis in juvenile arthritis. Lancet 1987; 2: 767-769.
- 57- Akse-Önal V, Sag E, Ozen S, Bakkaloglu A. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: Are we doing better? Eur J Pediatr. 2010;169(8):971–974.
- 58- Erdem H, şimşek İ, Pay S, Dinç A. Diffuse Pulmonary Amyloidosis That Mimics İnterstitial Lung Disease in a Patient With Familial Mediterranean Fever. Journal of Clinical Rheumatology 2006;12:34-36.
- 59- 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: 227-253.
- 60- Erken E, Gunesacar R, Ozbek S, Konca K. Serum soluble interleukin 2 receptor levels in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 1996; 55: 852-855

- 61- Onen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 2006; 26: 489-496.
- 62-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: 227- 53
- 63-Livneh A, Langevitz P. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1879-85.
- 64-Pras, Mordechai. Familial Mediterranean Fever: From the Clinical Syndrome to the Cloning of the Pysin Gene: *Scandinavian journal of rheumatology*, 1998, 27.2: 92-97.
- 65- Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB. A new of criteria for the diagnosis of Familial MediterraneanFever in childhood. *Rheumatology* 2009; 48: 395-398.
- 66- Kınıklı G. Ailevi Akdeniz Ateşinde Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı*, 2006;8:40-46.
- 67- Centola M, Wood G, Frucht DM et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95: 3223-3231.
- 68- Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 2011;108(17):7148–53.
- 69- Goldfinger S. The inherited autoinflammatory syndrome: a decade of discovery. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2009;120:413–418.
- 70- Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972;5:44- 49.
- 71- Tateishi T, Soucek P, Caraco Y, Guengerich FP, Wood AJ. Colchicine biotransformation by human liver microsomes. Identification of CYP3A4 as the major isoform responsible for colchicine demethylation. *Biochem Pharmacol.* 1997;53(1):111–116.



- 72- Kallinich T, Haffner D, Niehues T et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus treatment. *Pediatrics*. 2007;119:474–483.
- 73- Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose: a case report and literature review. *Emerg Med J*. 2002; 19: 265-267.
- 74- Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *Ann Intern Med* 1992; 116: 42-46.
- 75- Yoldaş TC, Cakar N, Basaran O, Acar B. The effect of colchicine on physical growth in children with familial mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1604–1607.
- 76- Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 916-919.
- 77- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 644-651.
- 78- Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V. Interleukin1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41: 265-271.
- 79- Eroglu FK, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int*. 2015; 35: 1733-1737.
- 80- Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J Clin Rheumatol*. 2011; 17: 358-362.
- 81- Karadağ, M. Uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-2). *Turkiye Klinikleri Archives of Lung*, 2007 8(3), 88-91.

- 82- Rechtschaffen, A., & Bergmann, B. M. Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research*.2002.
- 83- McDowall, P. S., Galland, B. C., Campbell, A. J., & Elder, D. E. Parent knowledge of children's sleep: A systematic review. *Sleep medicine reviews*, 2017. 31, 39-47
- 84- Guyton and Hall. States brain activity – Sleep, Brain Waves, Epilepsy, Psychoses. In: *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: WB Saunders,.2011 pp. 721-28.
- 85- Borbly, A. From slow waves to sleep homeostasis: new perspectives. *Archives italiennes de biologie*,2001. 139(1), 53-61
- 86- Chaudhary BA, Blanchard AR. Sleep mechanics. In: Collop NA, Phillips BA (Eds). *Sleep Medicine*.2002 pp 1-11.
- 87- Porkka-Heiskanen T. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience*,2000 99(3), 507-517.
- 88- Stores, G. Aspects of sleep disorders in children and adolescents. *Dialogues in clinical neuroscience*,2009 11(1), 81.
- 89- Ward, T. M., Rankin, S., & Lee, K. A. Caring for children with sleep problems. *Journal of pediatric nursing*,2007 22(4), 283-296.
- 90- Owens, J. A., Witmans, M. Sleep problems. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*.2004 34:154-179.
- 91- Burnham, M. M., Goodlin-Jones, B. L., Gaylor, E. E., & Anders, T. F. Use of sleep aids during the first year of life. *Pediatrics*, 2002 109(4), 594-601.
- 92- Tarakçioğlu, M. C., Kadak, M. T., Gürbüz, H. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Almış Çocuk Ve Ergenlerde Uyku Alışkanlıkları. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*,2016 56(2), 71-77.

- 93- Fredriksen, K., Rhodes, J., Reddy, R. Sleepless in Chicago: tracking the effects of adolescent sleep loss during the middle school years. *Child development*,2004 75(1), 84-95
- 94- Cortese, S., Ivanenko, A., Ramtekkar. *Sleep disorders in children and adolescents: A practical guide*.2014
- 95- Gregory, A. M., Rijdsdijk, F. V., Lau, J. Y. The direction of longitudinal associations between sleep problems and depression symptoms: a study of twins aged 8 and 10 years. *Sleep*,2009 32(2), 189-199.
- 96- Lewandowski, A. S., Ward, T. M., & Palermo, T. M. Sleep problems in children and adolescents with common medical conditions. *Pediatric Clinics*,2011 58(3), 699-713.
- 97- Labyak, S. E., Bourguignon, C., & Docherty, S. Sleep quality in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Holistic nursing practice*,2003 17(4), 193-200
- 98- Irwin, M. R., Wang, M., Campomayor, C. O., Collado-Hidalgo, A., & Cole, S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Archives of internal medicine*,2006 166(16), 1756-1762.
- 99- Lautenbacher, S., Kundermann, B., & Krieg, J. C. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep medicine reviews*,2006 10(5), 357-369.
- 100- Abad, V. C., Sarinas, P. S., & Guilleminault, C. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep medicine reviews*,2008 12(3), 211-228.
- 101- Goldberg, D. The detection and treatment of depression in the physically ill. *World Psychiatry*,2008 9(1), 16-20.
- 102- Hatemi, U. D. G., & Hamuryudan, V. Romatolojik Hastalıklarda Görülen Psikiyatrik Bozukluklar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2008 No:62 S:263-265

- 103- Cakirbay, H., Bilici, M., KAVAKÇI, Ö., Cebi, A. Sleep quality and immune functions in rheumatoid arthritis patients with and without major depression. International journal of neuroscience, 2004 114(2), 245-256.
- 104- Alper Y. Depresyon psikoterapisi. I. Baskı. İstanbul: Alfa yayınları, 2001
- 105- World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2019. (1.08.2019)
- 106- T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi. Ulusal hastalık yükü ve maliyet-etkililik projesi. Ankara: Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, 2004: 267-305.
- 107- Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı. 5.baskı. (Köroğlu E, Çev.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.
- 108- Kovacs M. The Children's Depression Inventory (CDI). Psychopharmacol Bull. 1985; 21(4): 995-998.
- 109- Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi. 1991; 2(2):132-136.
- 110- Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry research. 1989;28(2):193-213.
- 111- Agargun M. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin gecerligi ve guvenirligi. Turk Psikiyatri Dergisi. 1996;7:107-15.
- 112- Abuhandan, M., Kaya, C., & Güzelçiçek, A. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. Dicle Tıp Dergisi, 2015 42(1), 61-65.
- 113- ERDAĞ, G. Ç., Yasemin, A. K. I. N., AĞZIKURU, T., YAVER, R., SADIKOĞLU, S., & VİTRİNEL, A. Ailesel Akdeniz Ateşi Tanılı Olgularımız. 2006.

- 114- Özcan G. MEFV Mutasyonu Saptanmayan Ailevi Akdeniz Ateşli Hastaların Demografik Ve Klinik Özellikleri, Uzmanlık Tezi.2017
- 115- Özdemir M. F. FMF Tanısı Alan Türk Çocuklarda ISSF (FMF İçin Uluslararası Şiddet Skoru Sistemi ) Skorlarının Değerlendirilmesi ; Tek Merkez Deneyimi, Tıpta Uzmanlık Tezi ,2017, İzmir Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi.
- 116- Alaylı, G., Durmus, D., Ozkaya, O. Frequency of juvenile fibromyalgia syndrome in children with familial Mediterranean fever: effects on depression and quality of life. Paediatric rheumatology. Clin Exp Rheumatol,2011 29(69), S127-S132.
- 117- Durcan G. Ailesel Akdeniz Ateşi Tanılı Çocuk Ve Ergenlerin Uyku Alışkanlıklarının Psikopatoloji Ve Hastalık Parametreleri İle İlişkisi; Tıpta Uzmanlık Tezi.2018, Ankara
- 118- Boergers, J., & Koinis-Mitchell, D. Sleep and culture in children with medical conditions. Journal of pediatric psychology,2010 35(9), 915-926.
- 119- Hysing, M., Sivertsen, B., Stormark, K. M. Sleep in children with chronic illness, and the relation to emotional and behavioral problems—a population-based study. Journal of Pediatric Psychology,2008 34(6), 665-670.
- 120- Kucuksahin, O., Omma, A., Ozdemirel, A. E., Tecer, D. Incidence of sleep disturbances in patients with familial Mediterranean fever and the relation of sleep quality with disease activity. International journal of rheumatic diseases,2018 21(10), 1849-1856.
- 121- Şenol, V., Soyuer, F. Adolesanlarda uyku kalitesi ve etkileyen faktörler. Kocatepe Tıp Dergisi,2012 13(2), 93-104.
- 122-Bagci S.Continuity of cytokineactivation in patients with familial Mediterranean fever. ClinRheumatol 2004. 23 ( 4), 333– 337.
- 123-Sutçigil L. Pro-and anti-inflammatorycytokinebalance in majordepression: effect of sertralinetotherapy. Clin Dev Immunol 2007, 76396. 20-2 2

124- Simsek I. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2007; 807– 811





T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 18920478-050.04.04-E.1800152802  
Konu : Başvuru İncelemesi

22/10/2018

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatih BATTAL

Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz "Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) Tanısı Olan Çocuklarda Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği ve Pittsburgh Uyku Kalite İndeksinin ISSF (FMF İÇİN ULUSLARARASI ŞİDDET SKORLAMA SİSTEMİ) ile Karşılaştırılması" başlıklı 2011-KAEK-27/2018- E.1800108774 no'lu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 17.10.2018 tarih ve 18-03 no'lu kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

**Karar Tarihi:** 17.10.2018

**Karar No:** 2018-18

**Karar03)**2011-KAEK-27/2018-E.1800108774 no'lu araştırma ile ilgili olarak, proje yürütücüsü Dr. Öğr. Üyesi Fatih BATTAL'ın çalışması Etik Kurul tarafından değerlendirilmiş olup; yapılan oylamada "ETİK KURUL ONAYINI ALIR" kararı verilmiştir.

*e-imzalıdır*

Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR  
Kurul Başkanı

EK-1

## Sosyodemografik Veri Formu

AD-SOYAD:

YAŞ:

CİNSİYET:

KİLO:

BOY:

YAŞADIĞI YER:

ŞİKAYETLERİN BAŞLAMA ZAMANI:

TANI ZAMANI:

İLAÇ BAŞLAMA ZAMANI:

İLACI DZÜENLİ KULLANIYOR MU? EVET/ HAYIR

GELİŞEN KOMPLİKASYON VAR MI?

GENETİK:



EK-2

## ÇOCUKLAR İÇİN DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Adı Soyadı :

Tarih:

Cinsiyeti :

Doğum Tarihi :

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatlice okuyunuz. Her grup için, bugün dahil son iki hafta içinde size en uygun olan cümlenin yanındaki sayıyı yuvarlak içine alınız.

A) 1- Kendimi arada sırada üzgün hissederim.

2- Kendimi sık sık üzgün hissederim.

3- Kendimi her zaman üzgün hissederim.

B) 1- İşlerim hiçbir zaman yolunda gitmeyecek.

2- İşlerimin yolunda gidip gitmeyeceğinden emin değilim.

3- İşlerim yolunda gidecek.

C) 1- İşlerimin çoğunu doğru yaparım.

2- İşlerimin bir çoğunu yanlış yaparım.

3- Herşeyi yanlış yaparım.

D) 1- Birçok şeyden hoşlanırım.

2- Bazı şeylerden hoşlanırım.

3- Hiçbir şeyden hoşlanmam.

E) 1- Her zaman kötü bir çocuğum.

2- Çoğu zaman kötü bir çocuğum.

3- Arada sırada kötü bir çocuğum.

F) 1- Arada sırada başıma kötü bir şeylerin geleceğini düşünürüm.

2- Sık sık başıma kötü bir şeylerin geleceğinden endişelenirim.

3- Başıma çok kötü şeylerin geleceğinden eminim.

G) 1- Kendimden nefret ederim.

2- Kendimi beğenmem.

3- Kendimi beğenirim.

H) 1- Bütün kötü şeyler benim hatam.

2- Kötü şeylerin bazıları benim hatam.

3- Kötü şeyler genellikle benim hatam değil.

I) 1- Kendimi öldürmeyi düşünmem.

2- Kendimi öldürmeyi düşünürüm ama yapmam.

3- Kendimi öldürmeyi düşünüyorum.

İ) 1- Her gün içimden ağlamak gelir.

2- Birçok günler içimden ağlamak gelir.

3- Arada sırada içimden ağlamak gelir.

J) 1- Herşey her zaman beni sıkır.

2- Herşey sık sık beni sıkır.

3- Herşey arada sırada beni sıkır.

K) 1- İnsanlarla beraber olmaktan hoşlanırım.

2- Çoğu zaman insanlarla beraber olmaktan hoşlanmam.

3- Hiçbir zaman insanlarla beraber olmaktan hoşlanmam.

L) 1- Herhangi birşey hakkında karar veremem.

- 2- Herhangi birşey hakkında karar vermek zor gelir.
- 3- Herhangi birşey hakkında kolayca karar veririm.

M) 1- Güzel / Yakışıklı sayılırım.

- 2- Güzel / Yakışıklı olmayan yanlarım var.
- 3- Çirkinim.

N) 1- Okul ödevlerimi yapmak için herzaman kendimi zorlarım.

- 2- Okul ödevlerimi yapmak için çoğu zaman kendimi zorlarım.
- 3- Okul ödevlerimi yapmak sorun değil.

O) 1- Her gece uyumakta zorluk çekerim.

- 2- Birçok gece uyumakta zorluk çekerim.
- 3- Oldukça iyi uyurum.

Ö) 1- Arada sırada kendimi yorgun hissederim.

- 2- Birçok gün kendimi yorgun hissederim.
- 3- Her zaman kendimi yorgun hissederim.

P) 1- Hemen hergün canım yemek yemek istemez.

- 2- Çoğu gün canım yemek yemek istemez.
- 3- Oldukça iyi yemek yerim.

R) 1- Ağrı ve sızılardan endişe etmem.

- 2- Çoğu zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.
- 3- Her zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.

S) 1- Kendimi yalnız hissetmem.

- 2- Çoğu zaman kendimi yalnız hissederim.
- 3- Her zaman kendimi yalnız hissederim.

- Ş) 1- Okuldan hiç hoşlanmam.  
2- Arada sırada okuldan hoşlanırım.  
3- Çoğu zaman okuldan hoşlanırım.

- T) 1- Birçok arkadaşım var.  
2- Birçok arkadaşım var ama daha fazla olmasını isterim.  
3- Hiç arkadaşım yok.

- U) 1- Okul başarıml iyi.  
2- Okul başarıml eskisi kadar iyi değil.  
3- Eskiden iyi olduğum derslerde çok başarısızım.

- Ü) 1- Hiçbir zaman diğer çocuklar kadar iyi olamıyorum.  
2- Eğer istersem diğer çocuklar kadar iyi olurum.  
3- Diğer çocuklar kadar iyiyim.

- V) 1- Kimse beni sevmez.  
2- Beni seven insanların olup olmadığından emin değilim.  
3- Beni seven insanların olduğundan eminim.

- Y) 1- Bana söyleneni genellikle yaparım.  
2- Bana söyleneni çoğu zaman yaparım.  
3- Bana söyleneni hiçbir zaman yapmam.

- Z) 1- İnsanlarla iyi geçinirim.  
2- İnsanlarla sık sık kavga ederim.  
3- İnsanlarla her zaman kavga ederim

## PITTSBURGH UYKU KALITESİ INDEKSİ

### 1. Geçen hafta geceleri genellikle ne zaman yattınız?

.....genel yatış saati

### 2. Geçen hafta geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?

.....dakika

### 3. Geçen hafta sabahları genellikle ne zaman kalktınız?

.....genel kalkış saati

### 4. Geçen hafta geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)

.....saat (bir gecede ki uyku süresi)

Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz.

### 5. Geçen hafta aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

#### **(a) 30 dakika içinde uykuya dalamadınız**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

#### **(b) Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

#### **(c) Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**(d) Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**(e) Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**(f) Aşırı derecede üşüdünüz**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**(g) Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**(h) Kötü rüyalar gördünüz**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**(i) Ağrı duydunuz**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**(j) Diğer nedenler lütfen belirtiniz .....**

Geçen hafta diğer nedenlerden dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**6. Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.**

- a) Çok iyi b) Oldukça iyi  
c) Oldukça kötü d) Çok kötü

**7. Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**8. Geçen hafta araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**9. Geçen hafta bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?**

- a)Hiç problem oluşturmadı b)Yalnızca çok az bir problem oluşturdu  
c)Bir dereceye kadar problem oluşturdu d)Çok büyük bir problem oluşturdu

**10. Bir yatak partneriniz var mı?**

- a)Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok  
b)Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var

- c)Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil  
d)Partner aynı yatakta

**11. Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkta yaşadığınızı sorun**

**(a) Gürültülü horlama**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**(b)Uykuda iken nefes alıp verme arasında uzun aralıklar**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3veya↑

**(c)Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3veya↑

**(d)Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3veya↑

**(e)Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız; lütfen belirtiniz.....**

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓  
c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑



EK-4

## FMF İçin Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi

- 1) Kronik sekel (amiloidoz, bűyűme gerilięi, anemi, splenomegaliyi içerir): 1 puan
- 2) Organ disfonksiyonu (FMF'le iliŐkili nefrotik dűzeyde proteinűri): 1 puan
- 3) Organ yetersizlięi (FMF'le iliŐkili olarak kalp, bűbrek vb): 1 puan
- 4-a) Atak sıklığı her ay ayda 1-2 ise: 1 puan
- 4-b) Atak sıklığı her ay ayda 2'den fazla ise: 2 puan
- 5) Ataksız periyot esnasında artmış akut faz reaktanları (CRP, SAA, ESR, fibrinojen'den biri)- ayda en az 2 atak olmayan son ataktan 2 hafta veya daha fazla geçmiŐ olmalı: 1 puan
- 6) KiŐiye űzel bir akut atak esnasında 2'den fazlasının tutulması (perikardit, plűrit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu, myalji vb): 1 puan
- 7) Hastalığın seyri sırasında 2'den fazla farklı atak tipi (izole ateŐ, perikardit, plűrit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu, , myalji vb): 1 puan
- 8) Ataęın sűresi (1 yılda 72 saatten uzun en az 3 atak): 1 puan
- 9) Egzersizle bacak aęrısı (dięer nedenler dıŐlandıktan sonra- uzun sűreli ayakta durma ve / veya egzersiz sonrası gűrűlen aęrı): 1 puan

Toplam skor: 10 puan

6 ve űstű puan: Őiddetli hastalık,

3-5 puan: orta Şiddetli hastalık,

2 ve altı puan: hafif Şiddette hastalık