



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİMDALİ

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARIN
YAŞAM KALİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Muhammed Enis CAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Halil İbrahim ATASOY

BOLU 2019



T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİMDALI

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARIN
YAŞAM KALİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Muhammed Enis CAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Halil İbrahim ATASOY

Jüri Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ

Jüri Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Kenan KOCABAY

BOLU 2019

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları gibi içerisinde dünyanın en masum varlıkları ve geleceğimiz olan çocuklarımızı barındıran bu güzel bölümü daha da sevmemize, onlarla sevgiyle şefkatle ilgilenip, güzel iletişim kurmamızı, ailelerinin dertlerini empati yaparak mümkün olduğunca en iyi şekilde sabırla dinleme öğüdünü bizlere her defasında aşıl原因, bu zamana kadar hem tıp hayatında hem de özel hayatındaki yaşadığı iyi ve kötü tecrübelerini yeri gelip bir baba, yeri gelip bir abi şefkatiyle bizlere aktaran, hem normal yaşantımızda hem de bu kutlu mesleki yolda akademik bilgi ve tecrübeleriyle her daim yol göstericimiz olan anabilim dalı başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ'a; tam bir akademisyen kimliğiyle, tüm asistanlarını ve öğrencilerini en iyi şekilde yetiştirmeye, mesleki ve kişilik anlamında topluma en güzel şekilde kazandırmaya gayret eden, bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen, milli duruşuyla bizlere her daim örnek olup, vatanımıza ve milli değerlerimize sahip çıkmamız gerektiğini her defasında vurgulayan, her zaman iyiyi ve doğruyu öğreten, üzerimizdeki emeği asla yadsınamayacak derecede olan çok sevgili ve değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Halil İbrahim ATASOY'a; uzmanlık eğitimim boyunca abla şefkatini ve sıcaklığını üzerimde sürekli hissettirerek bilgisini ve desteğini her daim güler yüzüyle, sabırla, bıkmadan usanmadan gösteren, uzmanlığa giden bu yorucu ve meşakkatli süreçte beni bir an olsun yalnız bırakmayan, örnek kişiliği, mesleki bilgisi ve tecrübesi ile tam bir idol olan çok değerli Uzm. Dr. Sevim TÜRAY'a; aramıza katıldığı günden bu yana cana yakın kişiliğiyle bizlerle tüm fedakarlığıyla ilgilenen, sorduğumuz her soruyu severek sabırla cevaplayan, kutsal doktorluk mesleği ve insanlık anlamında bana büyük katkıları olan, tezim süresince gerektiğinde yardımını esirgemeyen, asistanlığım döneminde kendisini iyi ki tanıma fırsatı bulmuşum dediğim sevgili Uzm. Dr. Fatma HANCI'ya; tez istatistiğimin yapılması aşamasında tüm özverisini göstererek son derece yakından ilgilenip yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli Oya KALAYCIOĞLU'na;

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim gibi binbir fedakarlıkla yıllar süren son derece zorlu sürecimde beni asla yalnız bırakmayıp, benim bugünlere gelmemde başrolde yer alan, üzerimdeki haklarını hiçbir şekilde ve hiçbir zaman

ödeyemeyeceğim, hayatımdaki çok değerli varlıklarım olan annem Fatma CAN ve babam Mehmet CAN'a;

Bu dönemde üzerimdeki desteğini hiçbir şekilde esirgemeyen sevgili abim Resul CAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman birlikte koşup yorulduğumuz, her türlü zorluğa ve türlü cefaya, mesleğimizin gerektirdiği sabır ve sonu gelmez fedakarlıklarımızla birlikte göğüs gerdiğimiz sevgili asistan arkadaşlarıma ve bu zamana kadar üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve büyüklerime sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Muhammed Enis CAN

2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET.....	v
SUMMARY	vii
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ	ix
SİMGE VE KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihsel Süreç.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Hastalığın Genetiği	4
2.1.5. Patogenez	5
2.1.6. Klinik Bulgular	8
2.1.6.1. Ateş	9
2.1.6.2. Karın Ağrısı.....	9
2.1.6.3. Eklem Ağrısı	9
2.1.6.4. Vaskülit	11
2.1.6.5. Göğüs Ağrısı ve Kalp Ağrısı.....	12
2.1.6.6. Cilt Tutulum Bulguları	12
2.1.6.7. Myalji	13
2.1.6.8. Hepatomegali ve Splenomegali.....	14
2.1.6.9. Diğer Klinik Tutulumlar	14
2.1.6.10. Amiloidoz.....	14
2.1.7. Laboratuvarda Saptanan Bulgular.....	16
2.1.8. Hastalığın Tanısı	17
2.1.9. Ayırıcı Tanı	18
2.1.11. Tedavi.....	19
2.2. Yaşam Kalitesi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Onamlar.....	32
3.2. Olgu Seçimi.....	32
3.2.1. Vaka Grubu Seçimi.....	32

3.2.2. Kontrol Grubu Seçimi.....	32
3.2.3. Dışlama Kriterleri.....	32
3.2.4. Veri Toplama Araçları	33
3.2.4.1. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)	33
3.2.4.2. Çocuk ve Ergenlerde Depresyon Tarama Envanteri (CASI-4R)	35
3.2.4.3. Rosenberg'in Benlik Saygısı Ölçeği	36
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Demografik Bilgiler	38
4.2. Ölçek Puanlarının Kontrol Ve AAA Grupları Arası Karşılaştırılması	40
4.3. Ölçek Puanlarının Kontrol, İlaç Kullanan Ve Kullanmayan Gruplar Arası Karşılaştırılması	41
4.4. Ölçek Puanlarının Kolşisin Yanıtlarına Göre Karşılaştırılması.....	42
4.5. Ölçekler Arasındaki Korelasyonlar.....	43
4.6. Ölçek Puanları İle AAA Ve Demografik Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Çoklu Doğrusal Regresyon İle İncelenmesi.....	44
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	66
8. EKLER.....	77

ÖZET

Dr. Muhammed Enis CAN, Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2019

Giriş: Bu çalışma ile ailesel Akdeniz ateşi tanılı hastaların yaşam kalitelerini, yaşam kaliteleri ile ilişkili depresyon eğilimlerini ve benlik saygı düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran, 11-18 yaş aralığında 50 tane AAA hastalığı olan ve 50 tane sağlıklı kontrol grubu çocuk dahil edildi. Çocuklara yüz yüze görüşme tekniği ile anket uygulandı. Ankette isim, soyisim, yaş, cinsiyet, kardeş sayısı, anne ve babanın eğitim durumu, annenin çalışma durumu, babanın mesleği, ailenin aylık geliri, AAA hastalığı mevcudiyeti, kolşisin kullanım durumu ve süresi, ebeveynler arası akrabalığı, ailesinde AAA hastalığı, kolşisin kullanan birey varlığı sorgulandı. Bununla birlikte çalışmaya katılanlara Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği, Çocuk ve Ergenlerde Depresyon Tarama Envanteri ve Rosenberg'in Benlik Saygısı Ölçeği uygulandı.

Bulgular: AAA hastalarının yaşam kalitesi ölçek toplam puanı sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktür; ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Kontrol grubu ve AAA hastaları arasında okul sorunları ile ilgili ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.013$). Kontrol grubu hastalarında okul sorunları ile ilgili ölçek puanı, AAA hastalarına göre daha yüksektir. Kontrol grubu ve AAA hastaları arasında depresyon puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Depresyon puanı ile yaşam kalitesi ölçek toplam skoru arasında yüksek şekilde negatif yönde korelasyon vardır ($r=-0.738$, $p<0.001$). Başka bir deyişle çocuklarda depresyon eğilimi arttıkça, genel yaşam kalitesi kötüleşmektedir. Depresyon puanı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Erkek çocuklarının depresyon puanları, kız çocuklarına göre ortalama olarak 2.181 puan daha düşük saptanmıştır. Benlik saygısı puanı ile depresyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Yaş, cinsiyet, AAA gibi faktörler sabit tutulduğunda, depresyon puanının ortalama 1 puan artması,

benlik saygısı puanını 0.115 puan arttırmaktadır. Yani bu faktörler kontrol edildiğinde çocuklarda depresyon eğilimi olması, benlik saygısını olumsuz yönde etkilemektedir. Kontrol grubu ve AAA hastaları arasında benlik saygısı puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışma ile AAA gibi takip ve tedavisi ömür boyu süren benzer kronik hastalıkların yaşam kalitesini azalttığı, depresyon ve benlik saygısı üzerine de olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Araştırmamız AAA hastalarında yaşam kalitesi, depresyon ve benlik saygısını birarada inceleyen literatürdeki ilk ve tek çalışmadır. AAA ve benzeri kronik hastalıkların çocuklar üzerindeki etkilerini inceleyip, çocukların geleceğine dair bu problemleri azaltmak ve bir plan içerisinde daha konforlu bir hayat sunmak adına bu konularla ilgili geniş ölçekli ve içerikli daha ileri prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, Sağlık, Yaşam Kalitesi, Depresyon, Benlik Saygısı

SUMMARY

Dr. Muhammed Enis CAN, Evaluation of quality of life in patients with familial Mediterranean fever, Abant Izzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu, 2019

Introduction: In this study, we aimed to investigate the quality of life, tendency to depression, and self-esteem levels of patients with familial Mediterranean fever.

Material and Method: The study included 50 FMF children between the ages of 11 and 18 and 50 healthy controls who were admitted to the Abant Izzet Baysal University Medical Faculty Pediatric Outpatient Clinic. A face to face survey was applied to all children. In the interview, variables as name, surname, age, sex, number of siblings, educational status of mother and father, working status of mother, father's occupation, monthly income of family, presence of FMF disease, presence and duration of colchicine use, consanguineous marriage, FMF familial history, presence of an individual using colchicine were questioned. In addition, the children's Quality of Life Scale, Depression Screening Inventory in Children and Adolescents and Rosenberg's Self-Esteem Scale were applied to the participants.

Results: The total quality of life scores of FMF patients were lower than the healthy control group; however, there is no statistically significant difference. There was a statistically significant difference between the control group and FMF patients in terms of scale scores related to school problems ($p = 0.013$). Mean scale scores related to school problems in FMF patients is statistically lower than that of control patients. There was no statistically significant difference between the control group and FMF patients in terms of depression score ($p > 0.05$). Overall, there was a high negative correlation between depression score and total quality of life scale score ($r = -0.738$, $p < 0.001$). In other words, as the tendency of depression in children increases, the overall quality of life worsens. There was a statistically significant relationship between depression and gender. Mean depression scores of boys were found 2.181 points lower than girls. A statistically significant relationship was found between self-esteem score and depression score. When factors such as age, gender and FMF are kept constant, the depression score increases by 1 point and the self-esteem score increased by 0.115 points. In other words, when these factors are

controlled, depression tendency in children adversely affects self-esteem. There was no statistically significant difference between the control group and FMF patients in terms of self-esteem score ($p > 0.05$).

Conclusion: In this study, it has been shown that FMF as a chronic disease, has a negative effect on quality of life and depression and self-esteem. Our study is the first and only study in the literature examining the quality of life, depression and self-esteem in patients with FMF. There is a need for further large scale comprehensive prospective studies on quality of life and related issues in order to clearly reveal the effects of FMF and other chronic diseases on the children. By doing so it is possible to prevent relevant problems in the future of the children with the disease and offer them a more comfortable life.

Key Words: Familial Mediterranean Fever, Health, Quality of Life, Depression, Self-Esteem

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1.1. MEFV geni ekzon bölgeleri ve sık görülen mutasyonları	5
Şekil 2.1.2. Pyrin'in yapısı ve etkileşime girdiği proteinler	6
Şekil 2.1.3. MEFV geni ekzonları ve pirin proteini yapısı	6
Şekil 2.1.4. AAA'da eklem artritinin görünümü	10
Şekil 2.1.5. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında erizipel benzeri eritem ve döküntü ..	13
Şekil 2.1.6. Ailesel Akdeniz Ateşinde Belirti ve Bulgular	16
Tablo 2.1.1. Tel Hashomer Tanı Kriterleri	18
Şekil 2.1.7. Çocukluk Çağında Otoenflamatuvar Hastalıklar	19
Tablo 2.2.1. Çocuklarda ve Ergenlerde Depresif Durum Semptomları.....	27
Tablo 4.1. Kontrol ve AAA gruplarına ait demografik bilgiler	38
Tablo 4.2.1. Kontrol ve AAA grupları için Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçek (ÇİYKÖ) puanlarının karşılaştırılması.....	40
Şekil 4.2.1. Yaşam kalitesi ölçek puanlarının gruplar arası karşılaştırılması. (FMF=AAA)	40
Tablo 4.2.2. Kontrol ve AAA grupları için depresyon eğilimi ölçek puanlarının karşılaştırılması	41
Tablo 4.2.3. Kontrol ve AAA grupları için benlik saygısı ölçek puanlarının karşılaştırılması	41
Şekil 4.2.2. Depresyon eğilimi ve benlik saygısı ölçek puanlarının gruplar arası karşılaştırılması. (FMF=AAA).....	41
Tablo 4.3.1. Kontrol, ilaç kullanan ve ilaç kullanmayanlarda ölçek puanlarının karşılaştırılması	41
Tablo 4.3.2. Kontrol ve AAA grupları için depresyon eğilimi ölçek puanlarının karşılaştırılması	42
Tablo 4.3.3. Kontrol ve AAA grupları için benlik saygısı ölçek puanlarının karşılaştırılması	42
Tablo 4.4.1. Kontrol, ilaç kullanan ve ilaç kullanmayanlarda ölçek puanlarının karşılaştırılması	42
Tablo 4.4.2. Kontrol ve AAA grupları için depresyon eğilimi ölçek puanlarının karşılaştırılması	43
Tablo 4.4.3. Kontrol ve AAA grupları için benlik saygısı ölçek puanlarının karşılaştırılması	43
Tablo 4.5. Ölçekler Arası Korelasyonlar	43
Tablo 4.6.1. Duygusal İşlevsellik Skoru (DİS) ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi	45
Tablo 4.6.2. Sosyal İşlevsellik Skoru (Başkaları İle İlgili Sorunlar) ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi	46
Tablo 4.6.3. Okul İşlevselliği Skoru (Okul ile ilgili sorunlar) ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi	47
Tablo 4.6.4. Psikososyal Sağlık Skoru (PSS) ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi	48
Tablo 4.6.5. Fiziksel Sağlık Skoru (FSS) ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi	49
Tablo 4.6.6. Yaşam Kalitesi Ölçek Toplam Skoru (ÖTS) ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi.....	50

Tablo 4.6.7. Depresyon puanı ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi.....	51
Tablo 4.6.8. Benlik saygısı puanı ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi.....	52



SİMGE VE KISALTMALAR

AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABÜ	Abant İzzet Baysal Üniversitesi
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendrom
CASI-4R	Çocuk ve Ergenlerde Depresyon Tarama Envanteri
CINCA	Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom
CRP	C-Reaktif Protein
ÇDÖ	Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği
ÇİYKÖ	Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
HLA B27	İnsan Lökosit Antijeni B27
DSM-IV	The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektro Kardiyo Grafi
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FMF	Familial Mediterranean Fever
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HIGD	Hiperimmünglobulin D Sendromu
HSP	Hönoch Schönlein Purpura
IgD	Immünglobulin D
IL	Interlökin
JAS	Juvenil Ankilozan Spondilit
kD	kilo dalton
MDE	Majör Depresif Epizot
MEFV	Ailesel Akdeniz ateşi geni
MVK	Mevelonat kinaz

MWS	Muckle-Wells sendromu
NOMID	Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuar Hastalık
NSAİD	Nonsteroid Antiinflamatuar İlaç
PAN	Poliarteritis Nodosa
PFAPA	Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu
PyD	Pirin Domaini
SAA	Serum Amiloid A
SNSA	Seronegatif Spondilartropati
TGF	Transforming growth factor
TNF	Tümör Nekrosis Faktör
TRAPS	Tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik ateş sendromu
TRIM	TRIPartite Motif Family
Vb	ve benzeri
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz ateşi, genellikle serozit, artralji ve artritin eşlik ettiği kendi kendini sınırlayan ateş atakları ile karakterize bir hastalıktır(1). Akdeniz bölgesi ve civarındaki popülasyonlar, AAA için en yüksek riski taşır, ancak hastalık dünyanın birçok yerinde giderek daha fazla tanınmaktadır. Otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalık olan ailesel Akdeniz ateşi hastaların çoğunda, karakterize edilmemiş bir nötrofil proteini olan pirini (marenostin) şifreleyen bir gen olan MEFV'nin her iki alelini etkileyen mutasyonlar mevcuttur(2).

Hastalıkla ilişkili 350'ye yakın mutasyon bildirilmiş en sık görülen mutasyonların da M694V, M680I, M694I, V726A ve E148Q olduğu gösterilmiştir(3). Etyopatogenezi yine de henüz daha tam anlamıyla belli olmayan AAA için bazı hipotezler de öne sürülmüştür. Fiziksel ve duygusal stres, menstrüasyon ve enfeksiyonlar AAA hastalığının ataklarını tetikleyebildiği ve/veya artırabildiği görülmüştür(4).

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığı tanısı klinik bulgularının değerlendirilmesi ve Tel Hashomer kriterlerine uygunluk ile yapılmaktadır. Kliniğin şüpheli veya olası olduğu durumlarda MEFV mutasyon analizi destekleyici olmaktadır. Majör kriter olarak da kabul edilebilen, hastanın kolşisin tedavisine vereceği yanıt tanıya götürmede yararlıdır(5).

Günümüzde Livneh ve Tel-Hashomer tarafından düzenlenen kriterler kullanılmaktadır. 2009 yılında da Yalçinkaya ve Özen, AAA'da çocukluk yeni tanı kriterleri oluşturarak çocuklarda daha kesin tanı konulmasını hedeflemişlerdir(6).

AAA hastalarında hergün alınan ve yaşam boyunca devam eden kolşisin, gösterilmiş tek tedavidir. Kolşisinin günlük kullanımı ile atak sıklığı, şiddeti ve süresi belirgin olarak azalmıştır. Ayrıca kolşisin kullanımıyla en önemli sağkalım ve ölüm nedeni olarak gösterilen amiloidozun görülme sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir. Kolşisin tedavisine dirençli olan, parsiyel yanıt veren ya da tedavide intolerans olan % 10-15'lik bir hasta grubu bildirilmiş olmasına rağmen; AAA hastaları için kolşisin en güvenilir ilaç olarak kullanılmaya devam etmektedir(7).

AAA hastalığının tekrarlayan ataklarla progresyon göstermesi, tanıyı erken yaşta almaları, ömür boyu sürececek bir tedavi protokolünün gerekliliği, belli aralıklarla doktor kontrolünün olması ve bu kontroller nedeniyle okul, arkadaş ve

oyun ortamından uzak kalınması gibi etkenlere bağlı olarak çocukların eğitimlerinde aksaklıklar yaşanmakta, sosyal hayatı, okul yaşantısı, fiziksel ve psikolojik durumu belli aralıklarla etkilenmekte, bunlarında çocuğun yaşam kalitesini etkilediği dūřun÷lmektedir(8, 9).

AAA ve benzeri kronik hastalıkların çocuklarda depresyona neden olabileceği öngör÷lmekte olup, bu tür hastalıkları bulunanların depresif belirtilere sahip olduğu gör÷lmüştür. Bu durum ise klinisyen için büyük önem arz etmektedir(10). Bu bağlamda benlik saygısının da aynı şekilde kişinin psikolojik durumunun seyri konusunda rol oynayan çok önemli diğer bir faktör olduğu, çocuğun yaşamındaki motivasyon, depresyon, anksiyete, kendisi ile barışık olma ve genel memnuniyet ile çok yakın bir ilişkili içinde olduğu gösterilmiştir(11-13).

Bu çalışmamızın amacı da ailesel Akdeniz ateşi tanılı hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi, aynı zamanda mevcut hastalıklarının getirdiği sıkıntıların kişinin benlik saygısı üzerindeki etkileri ile onları depresif yönde etkileyip etkilemediğinin gösterilmesidir. Bunun sonucunda ailesel Akdeniz ateşi tanılı hastaların günlük yaşamlarında karşılaştıkları sıkıntılar ile ilgili farkındalık ve yeni bir bakış açısı kazanılacak, hastalık ile mücadele etme, sürekli ilaç kullanma vb. durumların ortaya çıkardığı fiziki ve psişik sorunların depresyon gibi hastalıkların belirtilerine yol açıp açmadığı değerlendirilip gerektiği takdirde bu tarz hastaların Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıklarına yönlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma literatüre bu yönüyle katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım

Ailesel Akdeniz ateşi(14), bazı etnik gruplarla (Özellikle Akdeniz çevresinde Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler gibi topluluklarda) sınırlanmış, ateş ve buna eşlik eden periton, eklem ve plevranın tutulumuna bağlı ortaya çıkan poliserozit ataklarıyla karakterize otozomal resesif geçiş ile karakterize otoenflamatuvar bir genetik hastalıktır. Akut ataklar şeklinde görülür ve hastalığın seyrinde sinsi bir amiloidoz gelişimi vardır(15). Hastalık ailesel Akdeniz ateşi dışında yanında Familial Paroksizmal Poliserözit, Rekürren Hereditör Poliserözit veya Benign Paroksizmal Peritonit şeklinde isimler de almıştır(16).

2.1.2. Tarihsel Süreç

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığının bilinen ilk tanımlaması, Janeway ve Mosenthal tarafından 1908 yılında yapılmış olup, hastalık 1945'e kadar tanımlanmamıştır. 1945 yılında ise hastalık; Siegal tarafından kendi üzerinde ve Amerika'nın New York kentinde yaşamını sürdüren 10 Aşkenazi Yahudi'sinde aynı klinik tablonun saptanması üzerine Benign Paroksizmal Peritonitis adı ile bir kez daha tanımlanmıştır(17). Abravaya Marmaralı tarafından 1946 yılında Türkiye'den "Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu" adı ile ilk ailesel Akdeniz ateşi vakası bildirilmiştir(18).

AAA haastalığının ailesel olduğu ve amiloid birikimin eşlik ettiği ilk kez 1952 yılında Mamou ve Cattan isimli araştırmacılar tarafından bildirilmiş olup Heller ve Sohar tarafından 1955-1958 yılları arasında AAA ismi verilerek hastalığın ayrıntılı tanımlaması yapılmıştır. 1961 yılında ise aynı grup, AAA'nın genetik olarak otozomal resesif kalıtım şekli olduğunu bildirmiştir(15, 17, 19).

İlk kez 1972 yılında Goldfinger tarafından kullanılan kolşisinin günlük kullanımı ile hastalığın atak sıklığı, şiddeti ve süresi belirgin olarak azalmıştır. Ayrıca kolşisin kullanımıyla en önemli mortalite nedeni olarak gösterilen amiloidozun görülme sıklığında azalma olduğu görülmüştür(20). Sonrasında 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolu üzerinde (16p13.3) bölgesi gösterilen Mediterranean Fever geninin (*MEFV geni*) 1997'de iki farklı konsorsiyum tarafından eş zamanlı moleküler dizisi bulunmuştur. Bu genin isimlendirmesi ise

“MEDiterranean FeVer” kelimelerinin baş harflerinden oluşarak *MEFV* geni adını almıştır(18).

2.1.3. Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığına, Akdeniz civarındaki topluluklarda; özellikle Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar gibi topluluklarda sık rastlanmaktadır(2). Türkiye’de yapılan çalışmalar farklı sıklıklar bildirmekle birlikte, hastalığın Türklerde prevalansının 1/400-1/1073 olduğu söylenmiştir. Sefarad Musevileri ve diğer etnik gruplar arasındaki prevalansın ise 1:200 ve 1:1000 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir(21). Akdeniz kaynaklı bir hastalık olmasına rağmen göçler diğer toplulukların da etkilenmesine neden olmuştur.

En yeni raporlara göre İtalya ve Yunanistan gibi Avrupa ülkeleri ile birlikte Japon halkında da görülmektedir(22). Taşıyıcılık sıklığı Türkler’de 1/5, Sefardik Yahudiler’de 1/11 ve Ermeniler’de 1/7 olarak bildirilmiştir(23).

Ülkemizde hastalık Akdeniz bölgesinden ziyade Karadeniz Bölgesi, İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha sık olarak görülmektedir(24). Kız erkek arasında görülme sıklığı ilişkisine baktığımızda ise genel olarak çocuk yaş grubunda AAA hastalığının, her iki cinsiyette eşit sıklıkta dağılım gösterdiği görülmektedir(7).

2.1.4. Hastalığın Genetiği

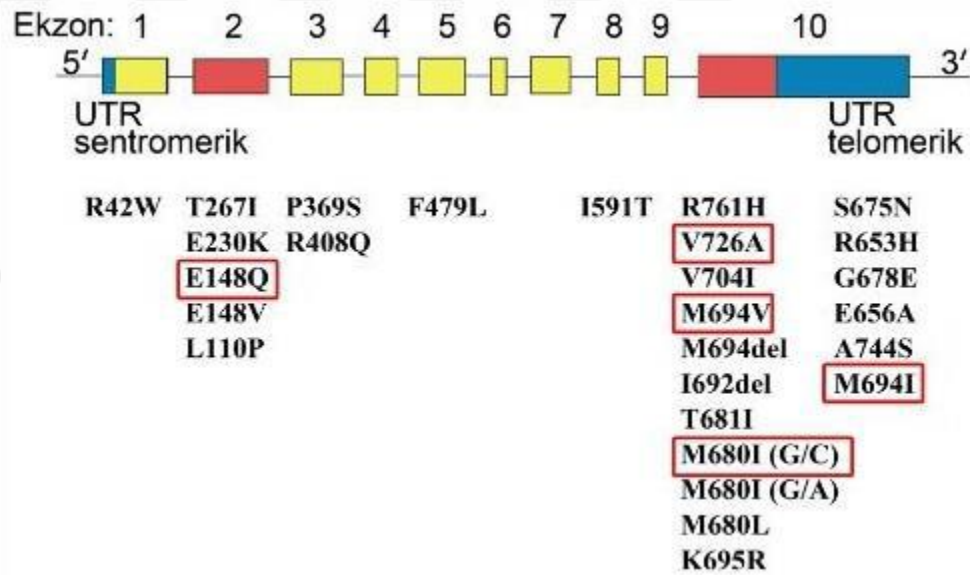
Ailesel Akdeniz ateşine ait *MEFV* geni 16. Kromozomun kısa kolu üzerinde (16p13.3) lokalize olup 3505 nükleotid ve 10 ekzondan oluşmaktadır(14).

Uluslararası AAA Konsorsiyumu ile Fransız AAA Konsorsiyumu 1997 yılında birbirlerinden tamamen bağımsız şekilde 16. kromozomun kısa kolunu klonlayarak AAA taşıyan kromozomlarda 4 nokta mutasyonu belirledi(25). Fransız AAA Konsorsiyumu oluşturdukları çalışma gruplarında taşıyıcı kromozomların % 85’inde hastalıkla ilgili 4 mutasyonu gösterdi (M694V, V726A, M694I, M680I). (26). Mutasyonlar genellikle nokta mutasyonları şeklindedir ve mutasyonların büyük bir bölümü 2, 3, 5 ve özellikle 10. ekzonlarda bulunmaktadır. En sık saptanan mutasyonlar M694V, M680I, M694I, V726A ve E148Q mutasyonlarıdır(3).

M694V ile V726A gibi mutasyonların kesin patolojik olduğu saptanmıştır. E148Q gibi bazı mutasyonların ise AAA ile ilişkili olmakla birlikte etyolojide kesin etken olmayabileceği düşünülmektedir(27). R202Q gibi varyantların ise hastalık üzerinde tetikleyici etkileri olmamakla birlikte, hastalık üzerinde fenotipik değişikliklere

neden olabileceği düşünülmektedir. Türkiye’de 2001 yılında yapılan bir çalışmada M694V % 51.5, M680I % 9.2, E148Q % 3.5, V726A % 2.8 ve M694I % 0.44 oranında saptandığı görülmüştür(28).

80 milyondan fazla bir nüfusa sahip olan Türkiye gibi büyük bir ülkede AAA taşıyıcı sıklığı 1/5 oranındadır. Bu derece sık gözlemlenen AAA’da FMF mutasyonları ki bunlar beş anahtar mutasyon (M694V, V726A, M680I ve M694I (ekson 10’da) ve E148Q (ekson 2’de) ile diğer bazı mutasyonlar Türkiye'nin pek çok merkezinde hastalık klinik olarak düşünüldüğünde ve gerektiğinde düzenli olarak taranmaktadır(29). AAA üzerine yapılan çeşitli araştırmaların ortaya çıkardığı bulguların ışığında tüm AAA hastalarının genetik mutasyon durumu ne olursa olsun amiloidoz gelişmesi açısından riskli olduğu kabul edilerek takip ve tedavisinin özenle yapılması gerektiği sonucu üzerinde birleşmiştir(30).



Şekil 2.1.1. MEFV geni ekzon bölgeleri ve sık görülen mutasyonları

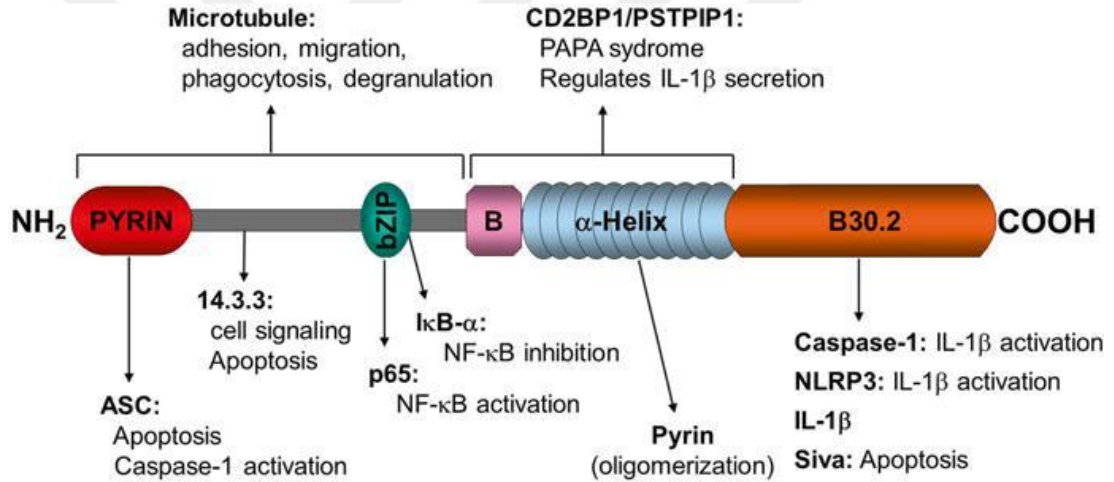
2.1.5. Patogenez

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığının etyopatogenezi tam aydınlatılamamıştır; ancak immünolojik ve antiinflamatuvar faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. AAA ataklarının en çarpıcı özelliklerinden biri büyük nötrofillerin inflamasyon bölgesine göç etmesidir. Bu da tetikleyiciye cevaben artmış kemotaksin sonucunda olabilir(31).

MEFV geninin kodladığı pyrin (marenostrin) proteini myeloid seri öncülleri ile nötrofillerde eksprese olmaktadır. Bu proteinin anti-inflamatuvar etkili

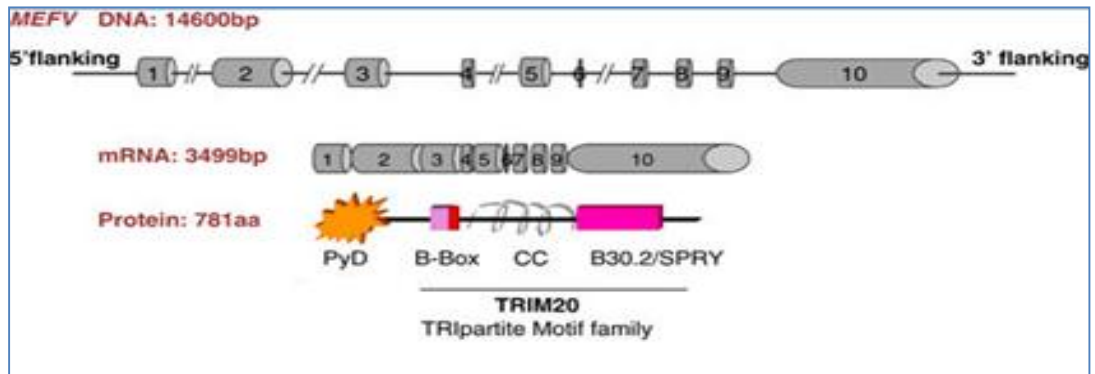
(inflamasyon giderici) bir protein olduğu kanısı mevcuttur. Bundan dolayı MEFV geninde gelişebilecek herhangi bir mutasyon, pyrin proteinlerinin anormal yani işlev kaybı oluşturacak şekilde sentezlenmesine neden olup, inflamasyonun başarılı bir şekilde inhibisyonuna engel olmaktadır(32).

Pyrin proteininin yapısında 5 fonksiyonel bölge bulundurulur. Bunlar; (i) *Pyrin* (PyD, PAAD veya DAPIN), (ii) *bZIP*, (iii) *B-box zinc finger*, (iv) alfa heliks, (v) B30.2 bölgeleridir. Her bölge farklı protein etkileşimlerinden sorumludur. PyD bölgesi ASC (*apoptosis-associated speck like protein with a CARD- caspase activation and recruitment domain*) proteini ile etkileşim göstererek interlökin (IL)-1 β aktivasyonunu baskılar *bZIP* bölgesi ise nükleer faktör kapa beta'nın aktivasyonunu sağlar(33-35).



Şekil 2.1.2. Pyrin'in yapısı ve etkileşime girdiği proteinler (36)

TRIM ailesinden proteinler ile etkileşime girerek viral enfeksiyonlara karşı koruyucu etkisi olan ise alfa heliks bölgesidir(37).



Şekil 2.1.3. MEFV geni ekzonları ve pirin proteini yapısı(38)

Bunun sonucunda mutasyona uğramış olan pyrin proteininin varlığı ile konağın savunmasında, ateş patogenezi ile inflamasyonda kilit rol oynayan IL-1 β üretiminin artışı görülmekte ve kontrolsüz IL-1 β salgısı ise AAA ataklarına neden olmaktadır.

AAA'nın atak döneminde C-Reaktif Protein (CRP) ve serum amiloid A (39) gibi akut faz reaktanlarında artış olduğu gösterilmiştir. AAA'nın akut faz yanıtından sorumlu olan sitokinler ile ilgili yapılan araştırmalarda atak dönemlerinde IL-2, 6, 8 ve Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) düzeylerinde belirgin bir yükselik olduğu gösterilmiştir(40).

Farklı çalışmalarda atağın olmadığı andaki AAA hastalarında ve semptomsuz AAA taşıyıcılarında serum CRP düzeyinin herhangi bir şikayeti olmayan sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve atak olmayan dönemde bile subklinik inflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir(41-43).

Normalde sinovyal ve peritoneal sıvılar komplemanın C5a fragmanının kemotaktik aktivitesine engel olan (inhibitör özellikli) bir protein taşırlar. C5a nötrofiller için güçlü bir kemotaktik etkiye sahip önemli bir inflamatuvar araçtır. C5a inhibitör protein ise hem C5a'yı hem de çok güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan IL-8'i inhibe eder.

1984 yılında Yaacov Matzner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAA hastalarının sinovyal ve peritoneal sıvılarında C5a inhibitör proteininin yetersiz olduğu ve bu sebeple inflamasyonun meydana gelebileceği ileri sürülmüştür(44). Bazı çalışmalar da kontrolsüz IL-8 salımının da proinflamatuvar yanıtı neden olabileceğini göstermiştir(45).

AAA'da klinik bulguların ataklar halinde meydana gelmesi, stres esnasında mutant pyrin proteininin işlevsizliği ya da işlev azlığı sonucu inflamasyon lehine dengenin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. 1989 yılında Barakat MH ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada semptomatik bir ajan ile katekolamin dışarı sağlandığında ortaya çıkan bulguların AAA ataklarına benzer tarzda olduğu görülmüş ve kolşisin tedavisine iyi yanıt alınmıştır(46). 1998 yılında yapılan bir çalışmada da dopaminin noradrenaline dönüşümünü katalizleyen enzim olan dopamin- β hidrosilazın katekolamin mekanizmasındaki bilinmeyen bir defekt nedeniyle AAA hastalarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(7).

AAA atakları esnasında seröz membranlarda nötrofil bakımından zengin inflamasyon gelişir. Ataklar arasında kliniğe yansımayacak seviyede bir nötrofil

aktivitesi mevcuttur. Yapılan bir çalışmada lökosit kemotaksisinin remisyon zamanlarında normal, ataklar esnasında %50 oranında artmış ve kolşisin tedavisiyle ise %50 oranında azalmış bulunmuştur(45).

2.1.6. Klinik Bulgular

AAA, ateş yüksekliği, periton, plevra ve sinovyum gibi seröz zarların akut inflamasyonu ve genelde 12-72 saat içinde kendi kendini sınırlayan ataklarla özellikli bir hastalıktır. Hastalar atakların olmadığı zamanlarda kendilerini büyük oranda iyi hissederler ve bu durum AAA tanısı için önem arz eder. Ataklar arası süre düzenli bir aralık göstermez. Diğer bir deyişle ataklar epizodik ataklar şeklinde ortaya çıkar. Farklı ataklarda farklı klinik bulgular tabloya egemen olabileceği gibi, bazı hastalarda hemen her zaman benzer belirtiler ve bulgular klinik tabloyu oluşturabilir. Hastaların % 90'ında ilk atak 20 yaşından önce çıkar. %75'inde ise 10 yaşından önce klinik işaretler görülmeye başlar(15, 47).

Atak genellikle 2-4 gün sürer; bunun yanında bu süreden daha uzun ya da daha kısa süren ataklar da görülebilmektedir. Duygusal stres, menstruasyon, soğuk, ezgersiz ve yağdan zengin diyetin AAA hastalık ataklarını tetikleyebileceği yönünde düşünceler de mevcuttur. Bazı hastalarda baş dönmesi, iştah artışı, sinirlilik, tat alma duyusunda değişiklikler gibi çeşitli duysal ve bedensel yakınmalar prodromal evreyi oluşturabilir. Bunlardan en sık görülen şekli ateş, karın ağrısı ve eklem bulgularının birliktelik gösterdiği atak şeklidir(48, 49).

Yapılan bazı çalışmalarda AAA hastalığının erkeklerde görülme oranının daha sık (E/K: 1,5-2/1) olduğu belirtilmiştir(50); ancak Türk AAA Çalışma Grubu tarafından 2005'te yapılan bir çalışmada her iki cinste de görülme sıklığı benzer oranlarda bulunmuştur (E/K: 1,2/1)(51). Ailesel Akdeniz ateşi'nin temel olarak iki farklı fenotipi olduğu bilinmektedir; semptomatik ve asemptomatik. Bunlardan çoğunlukla çocukluk veya adolesan çağda başlangıç gösteren sinovit, peritonit veya plöritin kısa süreli febril epizotları fenotip I olarak adlandırılırken; kendini başlıca nefropati ile gösterip AA tipi amiloidoz tablosu oluşturan asemptomatik klinik tablo ise fenotip II olarak adlandırılır(52). Fenotip iki sessiz tip olarak da bilinir. Bazı kaynaklarda ise bu iki fenotipe ilaveten üçüncü bir fenotipin varlığından söz edilir. MEFV tüm gen analizinde herhangi bir mutasyon bulunmamasına rağmen klinik bulguların bulunduğu tip ise Fenotip III olarak adlandırmaktadır(53).

2.1.6.1. Ateş

Ateş AAA hastalığına eşlik eden çok önemli bir semptomdur.Çoğunlukla diğer klinik bulgular ile birliktelik gösterir. Bazen sadece ateşle seyir gösteren nadir ataklar da olabilmektedir. Ailesel Akdeniz ateşi **ataklarına %90'nın üzerinde ateş eşlik etmektedir. Vücut sıcaklığı çoğunlukla 38 ila 40°C arasında olup genellikle 12-72 saat içinde kendiliğinden düşüş göstermektedir(23, 24, 54)**. Ateşin fazla yükseklik göstermediği bazı hastalarda hastalık gözden kaçabilmekle beraber aynı hastanın çeşitli ataklarında ateş bazen yüksek, bazen de normal değerler gösterebilir. Eklem ağrılarıyla seyreden ataklarda ateş eşlik etmeyebilir. Kolşisin kullanan hastaların ataklarında da ateş veya akut faz reaktanları yükseklikleri bulunmayabilir(55).

2.1.6.2. Karın Ağrısı

Ailesel Akdeniz ateşi **ataklarının yaklaşık %90-95'inde karın ağrısı** görülmektedir. Hastaların hemen hemen yarısına yakınında ilk bulgu olarak görülebilir. Prodromal bulgu olmaksızın aniden başlayabilir. Karın ağrısı bir bölgeye yerleşik olabileceği gibi tüm karına da yayılım gösterebilir. Bulgular hafif bir karın distansiyonundan ağır bir peritonit tablosuna kadar değişen klinik sunuma sahip olabilir. Bölgesel olan karın ağrılarında hastalar bazen apandisit, kolesistit gibi yanlış tanımlar alabilir. Bu sebeple bir kısım hasta grubunda tanı gözden kaçmakta, hastalar da apandektomi veya kolesistektomi gibi operasyonlar geçirebilmektedir(56).

Hastalar peritonda oluşan inflamasyon ile oluşan peritonit tablosunun barsaklardaki peristaltizmi yavaşlatmasına bağlı olarak konstipasyon ile de başvurabilirler. Hastalar bazen fizik muayenede hipoaktif barsak sesleri ve ayakta direk batın grafisinde ince barsaklarda hava sıvı seviyelerinin görüldüğü akut peritonit benzeri akut batın tablosuyla da sağlık merkezine başvurabilmektedirler. Akut inflamasyon esnasında peritonda oluşan nötrofilden zengin eksudanın neden olduğu fibroz adezyonlar mekanik ileus kliniğine neden olabilmektedir. Karın ağrısının şiddeti genelde 12 ila 24 saat sonra azalır, 2-3 gün içinde de atak tamamen sonlanmaktadır(15, 57).

2.1.6.3. Eklem Ağrısı

Ateş ile karın ağrısından sonra AAA hastalığının en sık görülen 3. klinik bulgusudur. Farklı etnik gruplarda görülme sıklığı değişmekle birlikte %25-75 arasında görülmektedir. Türklerde %50 oranında eklem tutulumu

görülebilmektedir(39, 58). Eklem tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda artralji şeklinde oluşabilmektedir.

Ateş yüksekliğinin birliktelik gösterdiği, ilk 24 saatte genellikle tutulum sıklığına göre ayak bileği, diz, kalça, el bileği, omuz ve dirseğin etkilendiği, birkaç gün ile 2 hafta içinde kendiliğinden artık bırakmadan kaybolan akut eklem tutulumu sık görülmektedir. AAA hastalarının yaklaşık %5 ila %10'luk kısmında bir aydan daha uzun sürebilen uzamış artrit atakları görülebilmektedir. Monoartrit, oligoartrit veya az bir oranda poliartritle seyreden bu tarz ikinci tip eklem tutulumlarında da bölgesel sıcaklık artışı ve kızarıklık vardır. Hareketlerde kısıtlılık aylarca sürmekle birlikte bu durum komşu kas gruplarında atrofiye sebebiyet verebilir(59).

Küçük travmalar, uzun süren yürüyüşler AAA ataklarını başlatabilir. Artriti bulunan hastalarda steril, akışkanlığı azalmış, nötrofillerin yoğun olarak görüldüğü sinovyal sıvı artışı vardır fakat eklemde sıcaklık artışı ya da şişlik yapmayabilir. Akut ataklar esnasında kemik yapılarında doğrudan grafilerde herhangi bir farklılık gözlenmez(60).



Şekil 2.1.4. AAA'da eklem artritinin görünümü(48)

Ayak bileğindeki artritlerin % 50'sinde ayak dorsali cildinde kızarıklık gözlenir. Birkaç ay ya da yılı bulan ancak yine kendiliğinden ve artık bırakmadan kaybolan kronik seyirli artritlerin %5'inde geriye dönüşümsüz değişiklikler ortaya çıkabilir, hatta bunlarda da artroplasti endikasyonu oluşabilir.

Ailesel Akdeniz ateşi'nin şaşırtıcı eklem tutulumlarından birisi de sakroilyak eklemlerin de tutulduğu seronegatif spondiloartropati tablosudur. Spondiloartropatiler vertebra, periferik eklem ve eklem çevresi dokuların

inflamasyonu ile karakterize bir hastalık grubudur. Etiyolojide enfeksiyon, genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Juvenil Ankilozan Spondilit (JAS), 16 yaş altında ve genellikle erkek çocuklarda görülen Seronegatif Spondiloartropati (SNSA) grubudur. Alt ekstremitelerde görülen oligoartrit, omurga tutulumu ve sakroileit, sıklıkla eşlik eden entesopati, akut iritis ve aort kapak yetmezliği gibi eklem dışı bulgular ile karakterizedir. AAA ve SNSA birlikteliği nadir gözlenir ve birlikteliğin etiyojisi konusunda halen kesin bilgiler elimizde bulunmamaktadır(61).

Bu tarz olguların genelinde HLAB27 negatif bulunmakla birlikte bir kısmında pozitiflik görülebilir. Ailesel Akdeniz ateşi'ndeki artrit atakları sıklıkla juvenil kronik artrit ve akut romatizmal ateş ile karıştırılmakta ve hastalara yıllar boyunca gereksiz yere penisilin profilaksisi verilebilmektedir(62, 63).

2.1.6.4. Vaskülit

AAA tanılı hastaların Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) %7 oranında ve Poliarteritis Nodosa (PAN) da %1 oranında görülmekte olup bu oran genel popülasyona göre daha sıktır. Buna bağlı peteşi ve purpurik döküntüler görülebilir. Oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber; vaskülit gelişen hastaların %50'sinde kompleman tüketimi, dolaşan immün kompleksler ve artmış immün globulin düzeyleri gösterilmiştir(48).

PAN'lı hastalarda perirenal hematoma da sık rastlanmaktadır. Çocukluk ve gençlik çağlarında ortaya çıkan PAN'da AAA mutlaka sorgulanmalıdır(64).

Bu hastaların böbrek ve cilt örneklerinde immünglobülinler ve C3 depolanması gösterilmiştir. Bu hastaların kompleman aktivasyonunun inhibisyonunda sorun vardır. Bu hastalar kompleman aktivasyonunun inhibisyonundaki bozukluktan dolayı siklosporin A toksisitesine ve akut damar yaralanmalarına daha duyarlıdır. PAN vaskülit bu tip hastalarda daha sıkıntılı bir seyir gösterir(65). Ayrıca HSP ve Behçet hastalarında *MEFV* mutasyon görülme sıklığının yüksek olduğuna dair veriler bulunmaktadır(66).

AAA hastalarında HSP'nin daha erken yaşlarda meydana geldiği, ödemin daha fazla eşlik ettiği, inflamasyon belirteçlerini daha fazla yükselttiği görülmüştür(67).

Ayrıca hastalığa eşlik eden bir diğer vaskülit tablosu uzamış febril miyalji sendromudur. Yüksek sedimentasyon ve kortikosteroidlere verdiği yanıt ile belirgindir. Uzamış febril miyaljide çoğunlukla eklem bulgusu bulunmaz ve elektromiyografik incelemeler, kas enzim düzeyleri ve kas biyopsisi normal sınırlarda saptanır. Önemli laboratuvar bulgularından birisi ise hipergamaglobülinemidir(22, 67, 68).

2.1.6.5. Göğüs Ağrısı ve Kalp Ağrısı

AAA atağının sık bulgularından birisi göğüs ağrısıdır. %30 oranında görülme ile AAA hastalığında dördüncü sıklıkta karşımıza çıkar. Daha çok plevral ve bazı zamanlarda da perikardiyal tutulumla bağlı olarak bu ağrı ortaya çıkabilmektedir. Genellikle tek taraflı tutulum olur ve hasta yan ağrısı, nefes almakla batma hissi gibi şikayetlerle başvurur. Tutulan plevranın olduğu tarafta inspirasyonla ağrıda artış görülürken solunum seslerinde de azalma olur. Plörezi nedeniyle göğüs ağrıları tek taraflı ve şiddetlidir. Effüzyona bağlı tek taraflı akciğer seslerinde azalma, kostofrenik sinüslerde künt görünüm ve çok nadir olmakla birlikte atelettaziler gözlemlenebilir(49). AAA'ya bağlı plevral tutulum, enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen plevral tutuludan daha hızlı düzelmesi ile ayrılır. M694V homozigotluğu ile plörit arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır(69).

Perikardit ise, AAA'lı hastaların %0,5-2'si arasında gelişir. EKG'de retrosternal ağrı, ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardiyal efüzyon varlığı ile karakterize olmaktadır. AAA'nın tek bulgusu olarak tekrarlayan perikarditin olması çok nadir görülen bir durumdur(49, 70).

2.1.6.6. Cilt Tutulum Bulguları

AAA hastalarında en karakteristik bulgu erizipel benzeri eritemdir. AAA hastalarının %3-46'sında, genellikle ayak bileği ile diz arasındaki eritema nodozumun da sıklıkla görüldüğü bölgeye yerleşik, bazen de ayak dorsalinde erizipel benzeri bir kızarıklık olur ve bu AAA için oldukça tipiktir(71). Tek taraflı pembemsi renkte, yaklaşık 10 cm çapında ciltten hafif kabarık eritem şeklindeki döküntülerdir. Lezyonun yer aldığı cilt bölgesi ödemli olup ve sıcaklık artışı da mevcuttur. Belirtiler genellikle 2-3 gün içerisinde spontan geriler(72). Biyopside dermis bölgesinde ödem ve nötrofil infiltrasyonu görülür(73).

Ayrıca tekrarlayan oral aftlar, ödem, purpura, eritema nodosum ve psöriazis de AAA'da görülebilen diğer mukokütanöz lezyonlardır. Anjionörotik ödeme benzeyen ve

kendi kendini sınırlayan şişlikler cilt bulgularının %16'sını oluşturmaktadır. Cilt bulgularının sıklığı açısından daha önceden sanılanın aksine *M694V* homozigotluğunun erizipel benzeri eritem dışındaki diğer cilt bulguları ile ilişkisinin bulunmadığı gösterilmiştir(69).



Şekil 2.1.5. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında erizipel benzeri eritem ve döküntü(48)

2.1.6.7. Myalji

AAA'nın sık olarak karşımıza çıkan bulgularından biri de myaljidir. Hastaların yaklaşık %15-20'sinde ortaya çıkar. Meydana gelen ağrı çok şiddetli olmayıp uzun süre ayakta kalma ve egzersiz sonrası genelde ortaya çıkar. Birkaç saat ile birkaç gün sürebilir. İstirahatle veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla düzelme gözlenmektedir(68).

AAA'lı hastalar üzerinde 1994 yılında Langevitz tarafından yapılan bir çalışmada 'uzamış febril myalji sendromu' tanımlanmıştır. Bu tabloya belirgin kuvvet kaybı ile giden myalji ve eşlik eden uzun süreli 38,5°C 'ye çıkabilen ateş, peritonda irritasyon olmaksızın karında oluşan ağrı, belirgin derecede yüksekliği gözlemlenebilen eritrosit sedimentasyon hızı, lökositöz ve hiperglobulinemi eşlik eder. Nadir de olsa purpura ve ishal de görülebilir. Bu klinik 6 ile 8 haftaya kadar uzayabilir. Kolşisin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla tedavisi mümkün değildir. Kas enzimleri, kas biyopsisi ve elektromyografide anormal bir bulgu ile karşılaşmaz. Hastaların ataklar arası dönemlerinde özellikle bacak arka kas gruplarında şiddetli kas ağrısı ile ortaya çıkar. Kolşisine bağlı miyopati ve hematolojik maligniteler dışlandıktan sonra prednizolon (1mg/kg/gün) kullanımına hızlı yanıt verir(68, 74-76).

2.1.6.8. Hepatomegali ve Splenomegali

Tekrarlayan hiperbilirubinemi ile akut hepatit kolşisin tedavisi alan AAA hastalarında bildirilmiştir(47). AAA hastalarının %30 ile %50'sinde splenomegali olduğu saptanmıştır. Tetkik edilen rektal biyopsilerin çoğunun amiloid açısından negatif olması splenomegali sonucunda amiloid birikiminin olmadığını düşündürmektedir(7). %3 oranında da hepatomegali görülebilirken etyolojisi tam olarak belli değildir(69).

Hepatik amiloidozun diğer bir tutulumu da intrahepatik kolestazdır. AL tipi amiloidozda %5 oranında kolestatik sarılık bildirilmiştir(77). Amiloidozlu hastalarda karaciğerden biyopsisi alınması önerilmemekte olup genellikle sistemik amiloidozlu hastalarda büyümüş olan karaciğerden biyopsi kanama riski olması nedeniyle yapılmamalıdır(78). Protrombin zamanının %15 vakada uzadığı görülmüştür. Sistemik amiloidozu olan bazı hastalarda ise edinsel olarak gelişen selektif faktör X eksikliği olduğu saptanmıştır(79).

2.1.6.9. Diğer Klinik Tutulumlar

Nörolojik tutulum AAA atakları sırasında nadir de olsa olabilir. En sık görülen bulgu baş ağrısıdır. Serebrovasküler hastalıklar ve demyelizan lezyonlar ise AAA hastalığında baş ağrısından sonra en sık görülen kranial tutulum şekilleri oldukları gösterilmiştir. Kolşisin tedavisine duyarlı psödotümör serebri ve kranial sinir tutulumu olan vakalar da rapor edilmiştir(80-82).

Akut skrotum ise genelde 20 yaş altında daha sık görülen tunika vaginalis inflamasyonuna bağlı bir durumdur. Sıklıkla unilateral, kızarıklık, hassas skrotal şişlik klinik tablosu ile başvururlar. Çok nadir bilateral tutulum olabilir. AAA atağının ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Şişlik 12-24 saatte sekel bırakmaksızın kendiliğinden iyileşmektedir. Tekrarlayan orşit ayırıcı tanısına AAA mutlaka girmelidir. Bazen testis torsiyonu komplikasyon olarak karşımıza çıkabileceği için skrotal usg ile muhakkak kontrol etmek gerekir(5, 83-85).

2.1.6.10. Amiloidoz

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığının prognozunda belirleyici özellik gösteren amiloidozun varlığıdır. Serum amiloid A denilen bu proteinin karaciğer tarafından sentez edildiği; malignite, enfeksiyon, AAA atağı, doku hasarı ve diğer inflamatuvar olaylar sırasında oluşturulan bir akut faz reaktanının parçalanma ürünü olduğu

düşünülmektedir(86). Ailesel Akdeniz ateşi'ne ikincil olarak oluşan amiloidozun sıklığı farklı ülkelerde farklı oranlarda görülmektedir. Ülkemizde, kolşisin kullanmayanlarda %20-25 amiloidoz görüldüğü bildirilmektedir. Düzenli kolşisin kullanımında ise amiloidoz ile karşılaşılmamaktadır. AAA'da oluşan amiloidozun atak sayısı, tipi ve şiddeti ile ilişkisi bulunmamaktadır. Yapılan genetik çalışmalarda ile amiloidozun en sık homozigot M694V mutasyonunu olan hastalarda birliktelik gösterdiği görülmüştür(7, 18, 33, 62, 87, 88).

AAA ile ilgili amiloidozda ilk görülen klinik belirti proteinürüdür(49, 86). Proteinüri giderek üremi, nefrotik sendrom ve nihayetinde böbrek transplantasyonu veya terminal dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. Hastaların genel olarak tansiyonlarının normal olduğu ve tam idrar tetkiklerinde hematüriye rastlanmadığı gözlenmiştir. Düzenli kolşisin kullanan AAA hastalarının çok az bir kısmında amiloidoz geliştiği görülmektedir. Yapılan çalışmalar etnisite, genetik ve çevresel etkenlerin amiloidoza yakalanma ihtimalini belirleyen unsurlar olduğunu ortaya çıkarmıştır(23, 55, 86, 89). Amiloid yavaş yavaş farklı organ ve dokularda birikir, böbreklerdeki oluşan birikim ise organ disfonksiyonunun en belirgin hali olarak göze çarpmaktadır(49). Tanı konulduğu anda amiloidoz oluşmamışsa kolşisin tedavisi ile birlikte ortalama yaşam beklentisi, sağlığında herhangi problem olmayan kişi ile büyük oranda aynıdır(55).

AAA'da inflamasyonun şiddeti ile amiloidozun görülme sıklığı arasında bir korelasyon tespit edilememiştir. Amiloidoz olan AAA hastalarının bazısında geçmiş döneme ait bir atak öyküsü bulunmamakta ve kendini nefropati ile göstermektedir. Böyle bir durum hastalarda subklinik bir inflamasyonun mevcudiyetini ve akut bir atak meydana gelmeden amiloidoz ve nefrotik sendrom gelişimini açıklamaktadır(89, 90).

Amiloid tanısı tutulum gösteren organ biyopsisinde amiloidin birikiminin orada gösterilmesi ile konur. En sık rektal ve renal biyopsi kullanılmaktadır. Amiloidozlu hastaların kliniği proteinürik, nefrotik ve üremik dönem olmak üzere üç bölümde ilerlemektedir. AAA hastalarında dializ tedavisi, kalıcı proteinüri veya renal transplantasyon gereken terminal dönem böbrek hastalığı olan hastalarda kolşisin kullanımına en az 2 mg/gün devam edilmelidir. Kolşisin değiştirilmiş olan böbreği de sekonder amiloidozdan korumaktadır(18, 49).



Şekil 2.1.6. Ailesel Akdeniz Ateşinde Belirti ve Bulgular(91)

2.1.7. Laboratuvarda Saptanan Bulgular

AAA hastalığının tanı koydurtucu ve hastalığa spesifik olan bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır. Atak esnasında akut faz proteinlerinde bariz yükselme meydana gelmekte ve atağın olmadığı dönemde ya normale dönmekte ya da atakların üçte ikilik kısmında normal seviyeye gelmese bile anlamlı düşüşü gözlenmektedir. C reaktif protein atak anında hastaların hepsinde bir artış göstermekte, eritrosit sedimentasyon hızı %90'ında, fibrinojen %60'ında artmakta ve lökositoz ise hastaların yarısında ortaya çıkmaktadır. Ataklarda trombositoya rastlanmamakta ve ferritin düzeylerinde artış gözlenmemektedir(42). TNF, IL-1, IL-6, IL-8 seviyeleri de belirgin olarak artış olmakla birlikte IFN aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir(92). Serozal sıvılarda ve de bilhassa periton boşluğu ya da sinovyal sıvının C5a inhibitörü aktivitesi azalmıştır. Akut atak esnasında bakılan eklem sıvısında nötrofil hakimiyeti ve protein artışı mevcuttur(47, 48, 93, 94).

SAA seviyesinin atağın olmadığı dönemlerde dahi yüksek görülebildiği belirtilmiştir. Bu sebeple de AAA'nın ataklar şeklinde seyreden bir rahatsızlıktan ziyade subklinik inflamasyonla seyir gösteren kronik bir immünite bozukluğu olduğu

ileri sürülmüştür(42). SAA düzeyinin subklinik inflamasyonu gösteren iyi bir laboratuvar belirteci olabileceği söylenmiştir(40, 95). Yapılan son çalışmalarda atak zamanı solubl IL-2 reseptör düzeyinde görülen yükselmenin AAA'nın aktivasyon kriterlerinden biri olabileceği bildirilmiştir(96).

2.1.8. Hastalığın Tanısı

Hastalığın tanısı laboratuvar tetkikleri ile değil klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Tanı için öncelikle klinik belirteçler ve detaylı anamnez yol gösterici olmaktadır. Tanıya; aile hikayesi, klinik bulgular, biyokimyasal ve genetik laboratuvar tetkikleri, tedaviye alınan yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının ekartasyonu ile gidilmektedir. Genetik analiz AAA hastalığı tanısında tanıyı desteklemektedir; ancak kesin tanı koydurucu bir nitelikte değildir. Hasta eğer ki atak anında görülmüşse atakla birliktelik gösteren inflamatuvar bulguların varlığı [lökositoz, sedimantasyon (39), C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen yükselmesi] ve bu tetkiklerin atak sona erince normal değerlere inmesi tanıya yardımcı olan durumlardır. Bu bakılan tetkiklerin pozitif bulunması AAA'ya özgü değildir. Bunların vücutta inflamasyonun varlığını gösterdiği unutulmamalıdır(49). Şüphe duyulan vakalarda atak esnasında ve atak geçtikten sonra akut faz yanıtı değerlendirilir. Bu değerlendirmeler neticesinde hastalık lehine bir kanıya varılırsa 3-6 ay süresince kolşisin tedavisine başlanır ve hasta kontrollere çağrılarak klinik yanıt değerlendirilir. Bu tedavi ile takip edilen süre sonunda atakların sıklığında ve şiddetinde gözle görülür bir azalma olur ya da ataklar tamamen kaybolduğu takdirde AAA tanısı konulur(30).

AAA hastalığının tanı konmasında dünyaca kabul görmüş bazı tanı kriterleri kullanılmaktadır ki bunlardan en önemlisi 1997 yılında tanımlanmış Tel Hashomer Kriterleridir(49).

Tablo 2.1.1. Tel Hashomer Tanı Kriterleri (30)

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1. Serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları	1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Yatkınlaştırıcı bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz varlığı	2. Erizipel benzeri eritem varlığı
3. Kolşisin tedavisine anlamlı yanıt alınması	3. Birinci derece akrabalarında AAA varlığı
Kesin tanı: 2 major kriter veya 1 major ve 2 minör kriter	
Olası tanı: 1 majorve 1 minör kriter	

Hastanın etnisitesi, ESR'de yükselme, akut faz proteinlerinde artış tanı kriteri değildir ancak tanıyı desteklemesi açısından önemli parametrelerdir(97).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

AAA hastalığı klinik ve laboratuvar benzerliği nedeniyle birçok hastalıkla karıştırılıp ayırıcı tanıya girmesine rağmen, iyi ve tecrübeli bir klinisyen tarafından son derece tipik karakterize atak kliniği ile basitçe tanı konabilir(49).

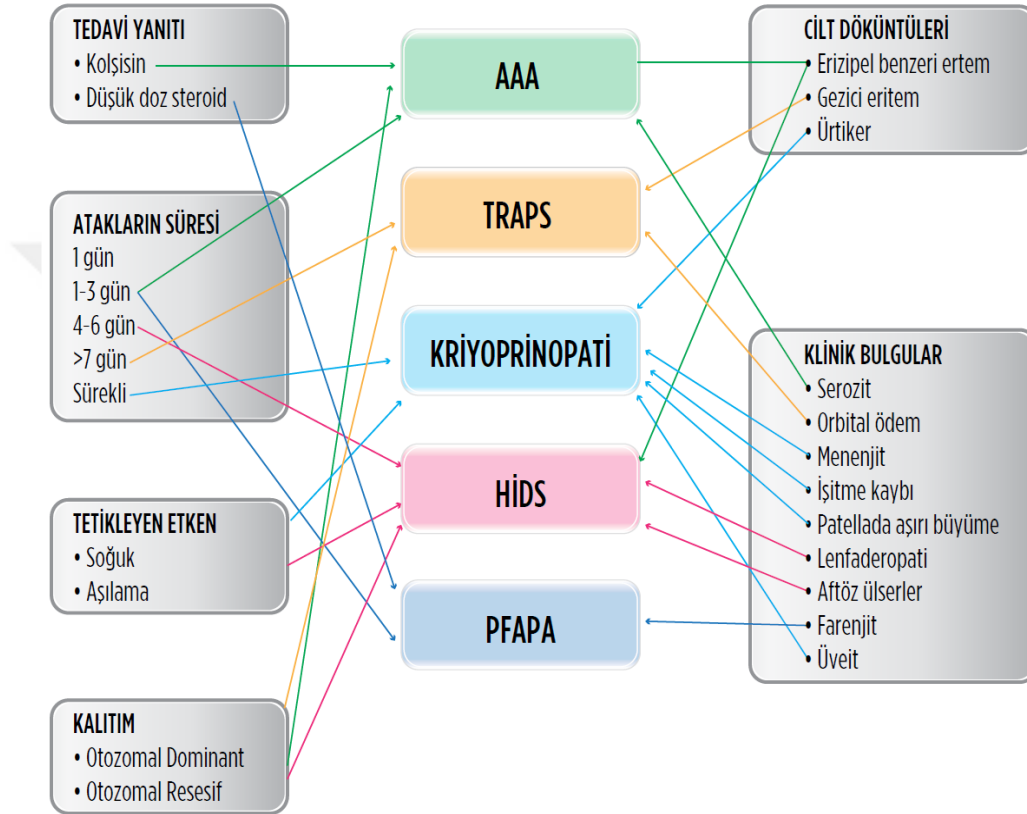
Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında birçok sistemi ilgilendiren belirti ve bulgular sebebiyle AAA tanısı koymadan önce ekarte edilmesi gereken bazı hastalıklar bulunmaktadır. Ayırıcı tanıda akut batın kliniği ile gelen cerrahi düşündürülen hastalıklar, pyelonefrit dahil üriner sistem enfeksiyonları, pankreatit, pelvik inflamatuvar hastalıklar, Behçet hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, siklik nötropeni akla getirilmelidir. Rekürren seyirli göğüs ağrısı ataklarında otoimmün plöroperikardit, enfeksiyöz plöroperikardit, benign seyir gösteren perikardit, rekürren pulmoner emboli ile ayırıcı tanısı gerekebilir. Testis torsiyonu, orşit, Behçet hastalığı ve epididimit de düşünülmelidir(98).

AAA hastalığında ayrıca ayırıcı tanı yaparken periyodik ateş sendromları dikkatle iredelenmelidir. Bu sendromlar, inflamatuvar ataklarla giden tekrarlayan ateşin eşlik ettiği, otoantikörlerin yanında antijene spesifik T hücrelerinin de kanda bulunmadığı bir takım otoinflamatuvar hastalık grubudur(99). Bunlar;

1. Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)
2. Hiperimmünglobülinemi D Periyodik Ateş Sendromu (HIDS)
3. Neonatal Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom (NOMID/CINCA)
4. Ailesel Soğuk-Ürtiker İlişkili Sendrom (ASİS/FCAS)

5. Muckle-Wells Sendrom (MWS)
6. Piyojenik Artrit, Piyoderma Gangrenosum, Akne İlişkili Sendrom(100)
7. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit (PFAPA)'tir.

Çocukluk Çağında Otoenflamatuvar Hastalıklar



Şekil 2.1.7. Çocukluk Çağında Otoenflamatuvar Hastalıklar

2.1.11. Tedavi

Ailesel Akdeniz ateşi'nin tedavisinde esas amaç inflamasyonu azaltarak olası atakları engellemek ve sekonder amiloidoz gelişiminin önüne geçmektir.

Hastalığın klinik bulgularıyla birlikte tanımlandığı andan 1970'li yılların başına kadar geçen süreçte çeşitli tedaviler denenmiş olsa da bu tarihten itibaren hastalığın tek tedavi ajanı *Colchicum autumnale* isimli bitkiden elde edilen fenantren derivesi bir alkaloid olan kolşisin adlı ilaç olmuştur. Goldfinger'ın 1972'de gut hastalığı için kolşisin kullanan bir hasta ile devamında kullandığı 4 hastada AAA ataklarında düzelme olduğunu gözlemlemesi, sonradan yapılan çift kör çalışmalarla

bu görüşün doğrulanması ile günlük şekilde uygulanan proflaktik kolşisin tedavisi AAA'da kullanılmaya başlanmıştır. Kolşisin aynı zamanda uzun yıllar gut, psödogut, Sweet sendromu, Behçet hastalığı gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmıştır. Hemen hemen aynı zamanlarda Özkan ve arkadaşları da periyodik ateşe yönelik tedavide kolşisin tedavisini bildirmişlerdir([101](#), [102](#)).

Kolşisin nötral ve liposolubl bir alkaloiddir. Albümine düşük, nötrofillerdeki P-Glikoprotein efflux pompasının yokluğu nedeniyle mikrotübüllere yüksek afinite göstererek bağlanır ve nötrofillerde plazmadan yüksek düzeyde bulunur([103](#), [104](#)). Temel olarak ileumdan absorbanı olur ve plazmadaki maksimum konsantrasyonuna (tmax) oral alımdan 0,5-2 saat sonra ulaşır. Enterohepatik sirkülasyondan dolayı ikinci piki 6. saatte oluşur. İlacın etkisi ile intestinal mukozada farklılık olduğundan tedavinin 12. gününden sonra emilimde ve biyoyararlanımda azalma olur. Vücuttan uzaklaştırılması başlıca safra, %20-30 oranında da idrar yoluyla olmaktadır. Kolşisinin terapötik indeksi düşüktür. Steady state plazma konsantrasyonu 0,5-3 ng/ml iken, toksisite 3 ng/ml'de oluşmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü oral alımı takiben 9-20 saattir. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olur([103](#), [105](#)).

Kolşisin mitozun metafaz safhasına etki göstererek hücre bölünmesini durdurur, yüksek konsantrasyonda bulunduğu nötrofil mikrotübüllerini fikse ederek yeni mikrotübüllere polimerizasyonu, inflamatuvar mediatör salınımını, intrasellüler transportu ve nötrofil ile monosit kemotaksisini azaltır. Bunun dışında membran üzerindeki adezyon moleküllerinin endotel hücrelerinde E-Selektin, nötrofillerde L-Selektin ekspresyonunu azaltarak nötrofillerin hedef serozal dokulara bağlanmasını engeller. Lökosit cAMP düzeyini arttırarak lizozomal degranülasyon üzerinde inhibisyon gösterir ve hücre duvarını stabilize ederek sağlamlaştırır. Akut faz proteinlerinden olan SAA düzeyinin baskılanmasında önemli rol oynamaktadır([106-108](#)).

Kolşisin kullanımı ile AAA'lı hastaların hem atak şiddeti hem de atak sıklığı bariz şekilde azalmaktadır. Hastaların yarısında ataklar hemen hemen tamamen kaybolurken, % 30-40 kadarında parsiyel , % 5-10 kadarında ise ataklar tam kontrol altına alınamamakla birlikte maksimum doza bile yanıt yoktur; ancak amiloidoz riskini azaltmak için kolşisin tedavisine devam edilmelidir. Kolşisinin büyüme

üzerine herhangi bir olumsuz etkisi bildirilmemiştir(109). İlaç kullanmayla herhangi bir abortus, fertilizasyon oranında azalma ve ölü doğum riskinde artış görülmemiştir. Kolşisinin sadece atak esnasında kullanılması ya da o an ilaç dozunun arttırılması atak üzerine herhangi bir etki göstermez; hastalık üzerine esas etkisini ancak devamlı şekilde kullanıldığı zaman gösterir. Kolşisinden fayda görmek ve komplikasyonları önlemek için yaşam boyunca kullanılması mecburiyeti vardır. Tedavi kesintiye uğradığı anda ataklar yeniden başlamaktadır(7, 47, 51, 98, 110-113).

Literatürde yapılmış olan bir çalışmada uzun bir süre sonucunda kolşisin kullanımına düzenli olarak devam eden hastaların %2'sinde, kolşisini düzensiz kullanan veya hiç kullanmayan hastaların %49'unda amiloidoz gelişimi gösterilmiştir. Bu yüzden, kolşisin direnci gösteren atakları olan hastaların dahi ilacı düzenli almaya devam etmesi önerilmektedir. Serum kreatinin düzeyi 1,5 mg/dl seviyesinin altında bulunan ve düzenli 1,5 mg kolşisin alan hastalarda kolşisinin, amiloidoz gelişimine bağlı proteinüriyi ve böbrek işlevlerindeki bozulmayı yavaşlattığı ve hatta belirgin oranda geriletmediği gösterilmiştir(114).

Amiloid gelişiminin önüne geçebilmek için gerekli olan minimum kolşisin dozu 1 mg'dır. Minimum dozu 1 mg/gün ve maksimum dozu ise 2 mg/gün olmalıdır. Kolşisinin başlangıç dozu kabaca, 5 yaşın altındaki çocuklar için $\leq 0,5$ mg/gün; 5-10 yaş arası çocuklar için 0,5-1 mg/gün; ve >10 yaşın üstündekilerde 1-1,5 mg/gün'dür. Çocuklardaki en etkin doz 0,02-0,03 mg/kg/gün olarak belirtilmiştir(49, 58, 111, 115). Optimum standart doz tedavisine cevap vermeyen hastalarda doz arttırımına gidilmesi gerektiğinde günde 0.25 mg artış yapılarak günde en fazla 2 mg'a çıkılmalıdır(49, 58, 116). Doz uygulaması tekli veya bölünmüş dozlarda kullanılabilir. Doz, yan etkileri azaltmak için bölünebilir; ancak tek doz olarak kullanan hastaların ilaç uyumunun daha iyi olduğu görülmüştür(113). Böbrek transplantasyonu mevcut olan veya biyopsi sonucunda amiloid birikimi gösterilen hasta çocuklarda bu tedavi düzeni ile yüksek doz kolşisin kullanımına gerek duyulmaktadır. Karaciğer yetmezlik durumlarında ve de GFR'nin 10 ml/dk'nın altına indiği ağır böbrek yetmezliği durumlarında kolşisin dozu % 50 azaltılabilir(111). Genellikle kolşisinin 2 mg/gün dozu yeterlilik sağlayamıyorsa daha yüksek dozlarda da etkisiz olacağı belirtilmiştir. Böyle durumlarda kolşisin direncinden bahsedilmektedir; ancak amiloidoz riskinin önüne geçmesi nedeniyle kolşisin direnci

gösteren ataklarda bile hastaların kolşisin tedavisine aynen devam etmesi önerisinde bulunmaktadır(110).

AAA ile ilgili son yayınlanan kılavuzda, kolşisin tedavisinin ≥ 6 ay boyunca tolere edilen en yüksek dozda kullanılmasına rağmen ayda ≥ 1 atak geçirmeye devam eden hastaların kolşisin tedavisine yeterli cevap vermediği veya kolşisine direncinin olduğu düşünülmektedir(113). Bu nedenle optimal dozda kolşisin tedavisi almasına rağmen bir yılda 6'dan daha fazla AAA atağı geçirmekte olan hasta kolşisine dirençli olarak kabul edilmektedir. Kolşisine direnç gösteren vakaların tedavisinde çeşitli immün supresyon gösteren ajanlar önerilmektedir. İlk tercih edilip kullanılacak ilaç; IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra'dır ve literatürde birçok yayında kontrolü sağlamada etkili olabildiği bildirilmiştir(100, 117). Başlangıç dozu olarak 1-2 mg/kg/gün şeklinde başlanır ve subkutan enjeksiyon ile günlük kullanılması gerekmektedir. Monoklonal anti-IL1 β antikoru Kanakinumab, kolşisin direncinde tercih edilebilecek diğer bir ajandır. 2-4 mg/kg dozunda aylık enjeksiyonlar şeklinde uygulanmaktadır(118). Ayrıca etanersept ve infliksimab kullanımının da AAA ataklarında fayda sağladığı gösterilmiştir(49).

Kolşisin, AAA tedavisinde kullanıldığı doz aralığında güvenli olduğu gösterilen bir ilaçtır. Metabolitleri idrar ve safra yoluyla vücuttan atılır(119). Kolşisinin yan etkileri nadir olarak görülür ve genel olarak hafif seyir gösterir. Bu yan etkilerden en yaygın olanları ise gastrointestinal rahatsızlık, mide bulantısı, ishal, karın ağrısı olup özellikle yüksek dozlarda kendilerini gösterirler(47-49, 120, 121). Çok nadiren geçici lökopeni ve trombositopeni, myozit, aminotransferazlarda artış gibi yan etkileri görülmektedir. İshalin ortaya çıktığı durumlarda ilacın dozunda daha düşük doz uygulamasına gidilebilir. İlaç dozu tekrardan ishal geçtikten sonra arttırılır. Kolşisin özellikle glomerül filtrasyon hızı düşük olgularda ciddiye gösteren myopatiye neden olabilmektedir. Kolşisin tedavisini uzun süre kullanan hastalarda sükröz, maltaz ve jejunal laktaz aktivitelerinde azalma olduğu gösterilmiştir(7). Bu hastalarda yağ, safra asitleri ve nişastanın dışkı ile atılımda artış ve B12 vitamini ile d-ksiloz absorpsiyonunda azalma olduğu görülmüştür. Bundan dolayı bazı hastalarda bazen ishal ve laktoz intoleransı ortaya çıkabilir ve laktozsuz bir diyet ile semptomatik bir rahatlık sağlanabilir. Gastrointestinal sistem toksisitesinde rol oynayabilecek başka bir mekanizma da kolşisinin bisakodil ve pentagastrine benzer jejunal Na/K- ATPaz aktivitesini inhibe etmesidir. Bu inhibisyonun insanlarda olma ihtimali, bağırsak sıvısı

birikimine ve ishale katkıda bulunabilir. Ayrıca, bazı kolşisin ile tedavi edilen AAA hastalarında mukozal zedelenme artmış olup hiperplastik kript-villöz paterni ile karakterize olduğu gösterilmiştir. Jejunal biyopsilerde ödem ve yuvarlak hücreli mukozal infiltrasyon saptanmış olup tüm değişiklikler tedavinin kesilmesinden sonra geri döndürülebilmektedir(122-124).

Klinikte edinilen gözlemler AAA ataklarını başlatan nedenlerin soğuk havaya maruziyet, emosyonel veya fiziksel stres ve menstruasyon olduğunu göstermiştir. AAA olan kadın hastaların %15'ine yakını perimenstrüel atak geçirmektedir. Menstruel siklus esnasında meydana gelen hormonal düzey farklılıklarının AAA ataklarını tetiklediği öne sürülmüştür. Hormon replasman tedavisinin intersellüler adezyon moleküllerini azaltması, estrogenin hücrede kolşisinin bağlanma yeri olan analog bir yere bağlanıp, tübülün oluşumu üzerine inhibitör etki göstermesi, bu hipotezi destekleyen en önemli bulgulardır(125). Bu bulgular ışığında, estrogenin kolşisini bir nevi taklit ederek adezyon molekülleri ve mikrotübül üzerinde etki gösterdiği düşünülmüştür(126). Menstruasyon esnasında estrogen seviyesinin azalması, mevcut olan koruyucu etkinin kaybına ve akut bir atağın meydana gelmesine zemin hazırlar. Bu konuyla ilgili bir diğer hipotez, estrogen ve kolşisinin, karaciğerde aynı sitokrom (3A4) tarafından metabolize olması esasına dayanmaktadır. Estrogen düzeyleri düşünce, kolşisin metabolizması için ortamda daha çok enzim serbest halde bulunmakta ve kolşisinin koruyucu etkisi de buna bağlı olarak azalış göstermektedir(7). Ancak bu tarz görüşler, neden az sayıda kadının menstruasyon sırasında atak geçirdiğini açıklamamaktadır. AAA ve menstruasyonun ilişkisi açısından kayda değer diğer önemli bir nokta da tedavideki izlenen yaklaşımla alakalıdır. Bu zamana kadarki edinilen klinik tecrübeler perimenstrual periotta, kolşisin dozunun düzeyinde artırımı gidilmesi veya endikasyonun olduğu durumlarda oral kontraseptif kullanılmasının atak kontrolünü sağlamada yardımcı olduğunu göstermiş bulunmaktadır(127).

AAA'lı tedavi edilmemiş kadınlarda, yumurtlama disfonksiyonu ve periton adezyonları nedeniyle % 30'a varan kısırlık insidansı olduğu görülmüştür(128).

AAA tanımlı gebelerin %15 inde düşük yapma ihtimali vardır. Her ne kadar kolşisin mitotik bir inhibitör olup kolşisinin transplental geçişi gösterilmiş olsa da mevcut verilerden elde edilen genel izlenim kolşisinin, kolşisin ile tedavi edilen hastalarda fetal kromozomal anormallikler riskinde artış olmamasına neden olan

nispeten güvenli bir ilaç olduğu yönündedir(129). Bundan dolayıdır ki kolşisinin gebelikte ve emzirme döneminde güvenle kullanımından söz edilmektedir(130, 131).

Ailesel Akdeniz ateşi ataklarında semptomatik bir tedavi yaklaşımı izlenmektedir. Hafif ataklar esnasında nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar kullanılabilir. Steroidlerin tedavide hiçbir şekilde yeri bulunmamaktadır. Atak olduğunda kolşisin dozunu arttırmaya gitmenin şikayetlerde herhangi bir azaltıcı fonksiyonu gösterilememiştir(111).

Kolşisinin toksik etkileri olarak serum düzeyi 5 ng/ml üzerine çıkması ile çeşitli yan etkiler, 7 mg/gün dozunun üzerine çıkması ile de ölümlerin olduğu görülmüştür. Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve anoreksi, elektrolit dengesizliği ve hipovolemi, periferik lökositoz, kemik iliği hipoplazisi, derin lökopeni ve trombositopeni, kardiyak aritmi ve kardiyovasküler kollaps, solunum sıkıntısı, hipoksi, pulmoner ödem ve ARDS, oligürik böbrek yetmezliği, rabdomiyoliz, metabolik asidoz, zihinsel durum değişiklikleri, nöbetler, periferik nöropati ve felç riskinde artış gibi geniş spektrumda yan etkiler görülebilmektedir. Kolşisin intoksikasyonunda bilinen bir antidotu yoktur; diyaliz, exchange transfüzyon ve plazma exchange yöntemleri de yarıarsızdır(132).

Kolşisin ile doz aşımı toksikolojik bir acil durum oluşturur ve hızlı müdahale gereklidir. Toksikite belirtileri literatürde iyi tanımlanmıştır. Genellikle bu aritmi, sinüs bradikardi, sinüs taşikardisi, ventriküler fibrilasyon ve tam atriyoventriküler blok olarak kendini gösterir. I, II ve V3-V6' daki ST yükselmesi gibi EKG değişiklikleri meydana gelebilir. Bu etkilerden dolayı akut bir toksisitede ilk 1 saat içerisinde gastrik lavaj ve destek tedavisi önerilmektedir(133).

Özetle kolşisin AAA hastalığında şu an için hastalık üzerine etkisi en iyi olan ve en güvenilir tedavi seçeneğidir ve AAA'nın yol açtığı komplikasyonları belirgin düzeyde azaltmaktadır(111).

2.2. Yaşam Kalitesi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun 1948 yılında, sağlığı "sadece hastalığın bulunmayışı olarak değil, ruhsal, fiziksel ve sosyal olarak tam bir iyilik hali" olarak tanımlamasından sonra, sağlıkla bağlantılı iyilik halinin ölçümlendirilebilmesi ve sağlık hizmetlerinin uygulanabilmesi için yaşam kalitesi kavramı araştırmalarda giderek artış gösteren bir önem elde etmiştir(134).

Sağlıkları ile ilgili kronik problemleri olan çocuk ve ergenlerin tanımlanmasında ve değerlendirilmesinde toplum içinde artan farkındalık, çocuk ve

ergen bireylerin yaşam kalitelerinin ölçülmesine yönelik araştırmaları beraberinde getirmiştir(135).

Yaşam kalitesinin değerlendirildiği ilk araştırmalar 1973 yılında yayınlanmış olup son zamanlarda ise başta yeni programların ve tedavilerin maliyet kullanım analiz çalışmalarında olmak üzere sayıları gitgide artış göstermiştir(136).

Yaşam kalitesi, kişilerin kendi kültürleri ve değer yargılar sistemi içinde kendi buldukları durumlarını algılayış biçimidir. Kişinin fiziksel işlevselliğini, psikolojik durumunu, aile yapısı içinde ve dışındaki sosyokültürel ilişkilerini, inanış biçimini ve çevresel etkilerini kapsamaktadır.

Yaşam kalitesi çok etkenli bir kavramdır. Zamanla değişiklikler gösterebilmekle birlikte bireylerin beklentileri ve yaşayış tarzlarıyla birebir ilişkilidir, bu nedenle yaşam kalitesini objektif olarak ölçmek zordur(137).

Bir başka tanımlamada yaşam kalitesi, kişinin yaşam şartlarına uyum göstermede kişisel tatminini etkileyen, hastalığın ruhsal, bedensel ve toplumsal etkilerine verdiği bireysel yanıtları temsil eden, hastalığın hastanın yaşamında oluşturduğu etkiyi açıklamaya çalışan ve çok boyutluluk gösteren bir kavramdır(138).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, sağlığın kişilerin normal işlevlerini yerine getirmedeki yeteneklerini ve kişilerin yaşamlarındaki algıladıkları mental, fiziksel ve sosyal alanı ifade eder. Sağlığa ilişkin yaşam kalitesi ölçütleri, sağlık programları, tedaviye yanıtın etkinliğinin değerlendirilmesi ve ekonomi açısından değerlendirme, faaliyet ve çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır(139, 140).

Tıbbın günden güne gelişim kaydettiği günümüzde amaç sadece hastalıkların önüne geçmek değil, kişilerin yaşam kalitelerinin ve konforunun daha da yüksek düzeye çekilmesidir. Bu nedenle de yaşam kalitesi ve iyilik halinin ölçülebilmesi konusunda çalışmalar konusunda fazlaca çaba harcanmaktadır(141).

Bireyin yaşam kalitesini psikolojik testlerle ölçmek; hastaların tedavi öncesi ve sonrası yaşam kalitelerini belirleyebilmek, tıbbi girişimlerin etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirebilmek için önemlidir. Bu amaçla yetişkinlerin yanı sıra çocuk ve ergenlerde yaşam kalitesini ölçmeye yönelik çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) (Pediatric Quality of Life Questionnaire-PedsQL) ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılan

ölçeklerden biridir(142). Bu geliştirilen ölçek sayesinde çocukların yaşam kalitesi de objektif şekilde araştırılmaktadır.

Bir yandan adölesan döneminin, çocukların duygusal ve zihinsel açıdan tam olarak olgunlaşmadan önce fiziksel ve cinsel olgunluğa eriştiği çelişkilerle dolu dönem olduğu herkes tarafından bilinmektedir. Adölesan ve erken erişkinlik döneminde problemlili davranış stillerinin ve affektif bozuklukların prevalansı artmaktadır. Bu nedenle hem ergenlik dönemi hem de AAA gibi kronik bir hastalığın varlığının psikopatolojiye birlikte katkıda bulunduğu ileri sürülebilir(143). Böylelikle bu durumun da yaşam kalitesi üzerine az ya da çok etkisi olduğu söylenebilir. Bu açıdan depresyonu irdeleyecek olursak;

Depresyon kelimesi, köken olarak Latince'den gelmektedir. Latince "depressus" kelimesi, bastırmak ya da sıkıştırmak anlamı ifade etmektedir(144).

Antik Yunan uygarlığı zamanında çevresi tarafından önemli bir hekim olarak gösterilen Galen (M.S. 131– 201) depresyonu; hayattan memnun olmama, haz almama hali olarak tanımlamış olup, çevresel ve genetik faktörlerin rolü üzerinde durmuştur.

19. yüzyılın son zamanlarında depresyon, ruhsal bir çökkünlük hali, cesaretle ve inisiyatifte eksiklik, karamsar düşüncelere meyiletme durumu, emosyonel fonksiyonda düşüklük, genel hareketlerde azalım gösterme olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca 19. yüzyılın sonlarında depresyon, içinde evreleri bulunan bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Melankoli ve mani depresyonun evreleri olarak tanımlanmıştır(145).

20. yüzyılda günden güne gelişen teknoloji sayesinde genetik, beyin biyokimyası, elektrofizyolojik ve radyolojik çalışmalarla psikiyatrik bozukluklar daha farklı algılanmaya başlanılmıştır. Psikolojinin sağlıksal değerlendirmelerinde en fazla rastlanan psikolojik rahatsızlığın bir duygudurum değişikliği olan depresyon olduğu bildirilmiştir(146).

Depresyon, genetiği, biyolojisi, tedaviye verdiği cevabı ve prognozu bakımından karmaşık bir yapıya sahip psikolojik bir rahatsızlıktır. Depresyon belirtilerinden bazıları; uykuda ve iştahta bozukluk göstergeleri, somatik belirtiler, karamsar yapı, benlik açısından olumsuz duygular, genel olarak doyumumsuz bir hal, sevgi ve ilgi kaybı, aralıklı ağlama nöbetleri, benlik saygısında azalma, olumsuz beklentiye sahip olma, kendini eleştirme ve suçlama, karar vermede aşamasında

zorluk, motivasyon açısından düşüklük, uzaklaşma, çekilme ve intikam düşünceleridir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) dünya nüfusunun %3 ila %5' inin öyle ya da böyle depresyon yakınmaları olduğunu belirtmiştir. Yine WHO'ya göre tıbbi nedenlerle sağlık merkezine başvuran insanların %8 ila %15'i mutlak tedavi gerektiren depresyon belirtileri sergilemektedir. Hastalığın gösterdiği risk üzerine en kesin veriler batılı endüstri açısından gelişmiş ülkelere aittir. Buna göre bütün erkeklerin % 13'ü ve bütün kadınların % 20'si hayatları süresince en az bir kez depresyon yakınmaları ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Depresyon meydana gelmesinde ve artış göstermesindeki en önemli faktör, insanların yaşamlarında karşılaştığı olaylarla stres faktörüne sıkça maruz kalmasıdır. Bu da depresyon için kolaylaştırıcı ve tetikleyici olabilmektedir(147).

Tablo 2.2.1. Çocuklarda ve Ergenlerde Depresif Durum Semptomları(148)

Düşünce bozuklukları	Duygusal sorunlar	Davranışsal sorunlar	Fizyolojik sorunlar
1.Keyfi çıkarsama 2.Seçilmiş özetleme 3.Aşırı genelleme 4.Kişiselleştirme 5.Aşırı büyütme 6.Aşırı küçültme 7.Ya hep ya hiç tarzı düşünme	1.Moral bozukluğu 2.Mutsuzluk 3.Yersiz ağlama krizleri	1.Pasif davranışlar 2.Mutizim 3.Somatik yakınmalar	1.Uykusuzluk 2.Kilo değişiklikleri (kiloda artma yada azalma) 3.Aşırı yorgunluk ve bitkinlik 4.Aşırı ağrı ve sızı 5.Motivasyon kaybı

Depresyon görülme oranının yüksekliği ve günümüz şartlarında son derece yaygın oluşu ve depresyonun derecesinin artması ile intihara kadar gidebilecek ciddiyette sonuçlara maruz kalınması, bu rahatsızlığı bir şekilde tedavi etmenin önemini ve tedavi edilmesinin kaçınılmaz mecburi bir durum olduğunu bizlere göstermektedir.

Latince büyümek, kıllanmak (adolescere) anlamına gelen ergenlik dönemi psikolojik, biyolojik ve sosyal değişimin çok hızlı şekilde ilerlediği ve birbirleri ile yoğun etkileşim içine girdiği yaşamın önemli bir evresidir(149). Bu geçiş döneminde, genç birey hem sosyal hayatta toplum içinde kendi kimliğini kazanıp kendine yer edinmek için uğraş göstermekte hem de kendisiyle ilgili kişisel plan, program ve hedeflerini oluşturmaya ve gerçekleştirmeye çalışmakla birlikte psikolojik, biyolojik ve sosyal alanlarda ortaya çıkan değişim ve gelişimlerin

oluşturduğu yeni sorunlar ve sıkıntılarla uğraşmak zorundadır. Bu yoğunluk sonucu, hayatta karşılaştıkları olaylarını ölçüp tartmada yetişkinlere nazaran daha duyarlı davranmaktadırlar. Çocukluğa nazaran da uyum sağlanması gereken değişim alanları ve hızı artınca, ergenlikte ruh sağlığı sorunları ile karşı karşıya kalan kişi sayısı da giderek artmaktadır(150, 151). Bunlardan dolayı artık günümüz çağında geçmişe oranla daha fazla ergen bireyin ruh sağlığı sorunu yaşadığı bildirilmektedir(152). Bu sebeple depresyon taraması yapılmak üzere bazı envanterler hazırlanmıştır ve bunun sonucunda elde edilen bilgiler klinisyene depresyon belirtilerini sergileyen hastanın tespiti açısından son derece yardımcı olmaktadır.

Bunlara ilaveten benlik saygısının da yaşam kalitesi üzerinde azımsanamayacak düzeyde bir etkisi vardır. Azevedo ve ark.'larının 2012'de yaptığı çalışmada konuşma patolojisi ve odyoloji kliniğine gelen ve en az 30 gün boyunca konuşma dili terapisi alan 18 yaşından büyük 169 yetişkin hastada yaşam kalitesi ve benlik saygısı araştırılmış olup sağlıklı bir insan olarak benlik saygısının da bireyin yaşam kalitesiyle birebir ilgili olduğu gösterilmiştir(153). Bu sebeple benlik saygısı da insan hayatının her döneminde olduğu gibi özellikle hayatımızın en önemli geçiş dönemlerinden olan adölesan dönemde bireyin sağlığı ve yaşam kalitesi açısından çok büyük bir öneme sahiptir. Bu bakımdan benlik ve benlik saygısına değinecek olursak;

Benlik, kişinin kendine has psikolojik ve fiziksel özelliklerinin bir araya gelerek oluşturduğu birleşim ve kişinin kendisi hakkında sahip olduğu algılamaların topluluğu şeklinde tanımlanmaktadır(154).

En geniş tanımlamasıyla benlik saygısı, kişinin kendini değerli, gayretli, etkin, faydalı ve başarılı hissetmesidir. Kendini yargılama ve kendi hakkında bir değerlendirme sonucu ortaya çıkan bir histir. Kişinin kendini genel olarak değerlendirdiği ve bu değerlendirmeler neticesinde ulaştığı kendine has halini kabullenmesi sonucunda ortaya çıkan bir beğenme durumudur(155).

Bir diğer şekliyle benlik saygısı kişinin kendini tanıyıp, bilmesi ve gerçekçi olarak değerlendirmeye tabi tutması sonucunda kendi yetenek ve becerilerini olduğu gibi kabul edip benimsemesi ve kendine karşı duyduğu saygı, sevgi ve güven duygusu olarak tanımlanmaktadır. Benlik saygısı (*self esteem*) aynı zamanda öz saygı (*self-respect*),

özgüven (*self-confidence*) ve kendilik kavramı (*self-concept*) şeklinde kavramlarla da ifade edilebilmektedir([156](#)).

Özetle, benlik kavramı kişinin kendini nasıl algıladığı ve değerlendirdiğidir. Benlik, bireyin tecrübelerinden çıkartılan düzenlenmiş bir bilişsel yapı olarak da tanımlanabilmektedir([157](#)).

Benlik saygısının zihinsel, duygusal ve toplumsal dolaylı olarak da bedensel öğeleri vardır. Yeteneklerini, bilgi ve becerilerini ortaya koyabilme, başarma, başarıları ile öğünme, toplum içinde beğenilir olma, kendini değerli hissetme, kabul görme, sevilen olma ve kendi bedensel özelliklerini kabul ve benimseme benlik saygısının oluşması ve gelişmesinde önde gelen faktörlerdir. Benlik saygısının seviyesi, kişinin işteki ve okuldaki başarısı ve becerisini, stres faktörü ile baş edebilme etkinliğini, arkadaşlık ilişkilerinin gelişmesini, canlılık ve eğlenebilirlik derecesini etkilemektedir. Benlik saygısını yüksek seviyede ve tutarlı bir şekilde sürdüren normal sağlıklı kişiler, canlılıkları ve enerjik görünüşleriyle göze çarparlar. Bu kişiler kendilerine son derece güvenen ve kendinden emin kişilerdir. Düşük benlik saygısına sahip kişiler ise canlılık ve enerjilerini kaybetmiş, kendilerine güveni olmayan, hatta kendini utanç verici, değersiz bulan ve çaresizlik içinde hisseden, başarısında ve becerilerinde azalma olan kişilerdir([158](#), [159](#)).

Rosenberg de benlik saygısının kişinin kendisiyle ilgili olumlu ve olumsuz tutum ve davranışların toplamından meydana geldiğini ve sosyal yeterlilik, kişisel değer ve beden algısı gibi alt bileşenlerinin olduğunu söylemiştir. Hem içsel hem dışsal faktörler benlik saygısının oluşumunda etkilidir. Benlik saygısı yüksek kişiler kendilerine karşı olumlu bir tutum içindeyken, benlik saygısı düşük kişiler kendilerine karşı olumsuz bir tutum içindedir([160](#)).

Rosenberg, benlik saygısının 12-13 yaşlarında çok az olduğunu, esasen 14 yaşından sonra, erişkin dönemin ilk evresine doğru geliştiğini belirtmektedir.

Benlik Saygısının gelişmesinde 3 ana kaynak bulunmaktadır:

1. Başkalarının saygısı
2. Yeterlilik
3. Bireyin bu iki kaynağı kendisi için değerlendirmesi (kendilik)([155](#), [158](#))

Çocuk kendi yaşadığı durumlardan kendi kimliğini oluşturdukça, benlik saygısının gelişmesi iç ruhsal yapıya daha bağımlı olur. Yaşama dair olayların artması sonucunda iç ruhsal düzenleme zamanla sürekli ve tutarlılık gösteren hal alır(161, 162).

Kendilerini ispat edebilmede yeterlilik, etkin şekilde başa çıkabilme, saldırganlıklarını denetimi altında tutabilme özellikleri olan çocuklarda benlik saygısı yüksek bulunmaktadır. Çocuklarla başkaları ile ilişkide istek ve arzuda ısrarcı olma benliğin üst sınırını temsil etmektedir. Benlik kavramı çocuğun ne olduğu, ileride ne olmak konusunda isteği, başkalarının kendi hakkında ne düşüncelerini istediği bir görünümdür(162, 163).

Yaşanan her büyük kriz benlik saygısını kuvvetlendirmektedir(164). Ergenlik döneminde başkalarının kişinin benlik saygısı üzerindeki fikirlerinin önemi büyük oranda değişikliğe uğrar. Kavramanın gelişmesi, ergenin bilgi kaynağını da değiştirmektedir. Kendi hakkındaki gerçeklerin dış merkezden geleceği inancı yerine, kendisinden geleceği inancına kayar(163). Ergen kişinin kendi "beni (ego) ile özdeşleşmesi (ego identity) için benlik saygısının daha önceki zamanlarda gelişmesi gerekir. Gerçeklere dayalı olarak mükemmel "ben"in gelişmesi, kişinin kimlik duygusunun gelişmesini sağlayan benlik saygısının yetenek ve toplumsal ilişkilere bağlantılı ortaya çıkmasına dayalıdır(165).

Benlik saygısı yüksek olan kişilerin beklentileri ve sergiledikleri tutum ve davranışlar, onları bağımsız bir yapıya sevk eder. Bu sebeple kişiler daha gayretli davranışlar sergiler. Benlik saygısı yüksekliği özgüveni yüksek, iyimser bir yapı, başarıyı kovalama ve başarı elde etme isteği ve karşılaşılan zorluklardan yılmamak gibi son derece olumlu ruhsal niteliklerle beraber başkaları tarafından değerli bulunma inancını da beraberinde getirir. Benlik saygısı düşük olan kişiler kendilerine güveni az, kolay umutsuzluğa kapılan, diğerlerinden farklı veya kabul görmeyecek bir fikir beyan edecekleri düşüncesine kapılarak endişe duyan, kendilerini ifade etmek istemeyip ifade etmekten sakınan kişilerdir. Topluluk içinde katılımcı olmaktan çok dinleyici olmayı tercih ederler. Bu tarz kişiler genelde anlamakta güçlük çekme ve sosyal içe kapanma gibi özellikler gösterirler(166).

Özetle kişinin benlik saygısının yüksek ya da düşük olması onun tüm yaşamı boyunca büyük bir önem arz etmesi sebebiyle son derece değerlidir. Gençlik zamanında bu daha da önemlidir. Düşük benlik saygısı kişiye verdiği rahatsızlığın

yanında anksiyeteden psikoza kadar değişen psikiyatrik patolojilerin oluşmasında görev almaktadır. Kişinin kimlik duygusunun sağlıklı bir şekilde gelişim göstermesinde benlik saygısının önemli payı vardır. Benlik saygısı düşük adölesanlarda depresyonla, kimliksel bocalamayla ve psikosomatik şikayetlerle daha sık karşılaşmaktadır([156](#), [167](#)).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Onamlar

Yapılan bu çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (04.06.2018 tarih ve 192 sayılı etik kurul onayı) onay alınmıştır.

Tüm çocukların anne veya babalarına çalışmanın amacına dair bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş onam formu ile yazılı imzaları alınmıştır. Veriler gizlilik ve evrensel etik ilkeler göz önünde bulundurularak saklanmıştır.

3.2. Olgu Seçimi

3.2.1. Vaka Grubu Seçimi

Çalışmamız, Haziran 2018 ile Mart 2019 tarihleri arasında yapılmıştır. Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ) İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran çocuklardan seçilmiştir. Tel Hashomer Kriterleri'ne göre ailesel Akdeniz ateşi olası ya da kesin tanısı olan 11-18 yaş arası, 50 çocuk vaka grubu olarak alınmıştır.

3.2.2. Kontrol Grubu Seçimi

Haziran 2018 ile Mart 2019 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran tekrarlayan karın ağrısı, eklem ağrısı ve ateşlenmeleri bulunmayan, kronik hastalıkları olmayan 50 çocuk, sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya alınmışlardır. Kontrol grubu seçiminde uluslararası kabul görmüş kriterlere göre ailesel Akdeniz ateşi tanısı konmamış, sağlıklı olduğu düşünülen çocukların olmasına özen gösterilmiştir. İstatistik hata oranlarını azaltmak için özellikle bu şekilde hasta seçimi yapılmıştır.

3.2.3. Dışlama Kriterleri

1. 11 yaşın altı çocuklar ve onsekiz yaşın üstü hastalar
2. Kontrol grubunu seçerken ailesel Akdeniz ateşi hastalığı klinik tanısı olan, tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı atakları bulunan ve ek kronik hastalığı olan çocuklar,
3. Diğer kronik hastalıkları olan çocuklar çalışmaya alınmamıştır.

3.2.4. Veri Toplama Araçları

Çalışmaya katılan çocukların sosyodemografik özellikleri bu araştırma için oluşturulan sosyodemografik bilgi formu kullanılarak değerlendirilmiştir. Formda çocuğa ait cinsiyet, doğum tarihi, yaş, telefon numarası, anne ve babanın eğitim durumu ile annenin çalışma durumu, babanın mesleği, kardeş sayısı, ailenin aylık gelirinin ne kadar olduğu şeklinde sorular yöneltilmiştir.

Ek olarak ailesel Akdeniz ateşi grubunda, AAA hastalığına yönelik tanı düzeyi, kolşisin kullanım durumu, ne kadar süredir kolşisin kullandığı, kolşisin tedavisine alınan yanıt sorgulanmıştır.

Çalışmamızda randomize seçilen, herhangi kronik bir sağlık problemi olmayan kontrol grubu ile Tel-Hashomer kriterlerine göre olası ya da kesin tanısı bulunan AAA hasta gruplarında ÇIYKÖ puanları, Çocuk ve Ergenlerde Depresyon Tarama Envanterinden elde edilen puanlar ve Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeğinden elde edilen puanlar değerlendirilmiştir.

3.2.4.1. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇIYKÖ)

Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL), 2-18 yaşları arasındaki çocuk ve ergen bireylerin sağlıkla alakalı yaşam kalitelerini değerlendirebilmek için Varni ve arkadaşları tarafından 1999 yılında geliştirilmiş olan okul ve hastane gibi geniş kitlelerde, hem sağlıklı hem de hastalığı olan çocuk ve ergenlerde kullanımı uygun bulunan bir yaşam kalitesi ölçeğidir(168).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün tanımladığı sağlıklılık durumunun özellikleri olan fiziksel sağlık, duygusal, sosyal ve okul işlevselliği durumlarını sorgulamaktadır. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik değerlendirmesi ülkemizde Üneri ve Memik ile arkadaşları tarafından yapılmıştır(142). Ölçek, “Sağlığım ve aktivitelerim ile ilgili sorunlar” başlığı altında 8 adet 5 seçenekli Likert tipi sorudan oluşan alan fiziksel sağlık ile ilgili yaşam kalitesini değerlendirmektedir. Ayrıca psikososyal işlevsellik durumunu duygusal işlevsellik, sosyal işlevsellik ve okul işlevselliği alt alanları ile ölçmektedir; “Duygulanım ile ilgili sorunlar” başlığı altında 5 adet 5 seçenekli Likert tipi sorudan oluşan alan duygusal işlevsellik ile ilgili yaşam kalitesini, “Başkaları ile ilgili sorunlar” başlığı altında 5 adet 5 seçenekli Likert tipi sorudan oluşan alan sosyal işlevsellik ile ilgili yaşam kalitesini, “Okul ile ilgili sorunlar” başlığı altında 5 adet 5 seçenekli Likert tipi sorudan oluşan alan okul

işlevselliği ile ilgili yaşam kalitesini sorgulamaktadır. Böylelikle bir fiziksel sağlık ve üç psikosozal sağlık alt alanı olmak üzere toplam 4 alt alan ve 23 maddeden oluşan genel yaşam kalitesi ölçeği uygulanmıştır. Beş seçenekli Likert tipi sorgulama puanları 0 ile 4 arasında değişmektedir. 0 puan 'Hiçbir zaman', 1 puan 'Nadiren', 2 puan 'Bazen', 3 puan 'Sıklıkla', 4 puan 'Hemen her zaman' olarak ifade edilmiştir. Analiz için kullanılan asıl puanlamada ise 0 puan 100 puan, 1 puan 75 puan, 2 puan 50 puan, 3 puan 25 puan, 4 puan 0 puan olarak değerlendirilmiştir. Fiziksel sağlığı değerlendiren bölümde yer alan maddelerin aldıkları puanların toplanıp 8'e bölünmesi ile Fiziksel Sağlık Toplam Puan Ortalaması elde edilmektedir. Duygusal işlevsellik ile ilgili maddelerin toplam puanının 5'e bölünmesiyle Duygusal İşlevsellik Toplam Puan Ortalaması, Sosyal işlevsellik ile ilgili maddelerin toplam puanının 5'e bölünmesiyle Sosyal İşlevsellik Toplam Puan Ortalaması, Okul işlevselliği ile ilgili maddelerin toplam puanının 5'e bölünmesiyle Okul İşlevselliği Toplam Puan Ortalaması elde edilmektedir. Psikosozal Sağlık Toplam Puan Ortalaması ise duygusal işlevsellik, sosyal işlevsellik ve okul işlevsellik puan ortalamalarının ayrı ayrı toplanıp alt alan sayısı olan 3'e bölünmesi ile bulunmuştur. Tüm puanlar toplanıp doldurulan toplam madde sayısı olan 23'e bölünmesiyle de Ölçek Toplam Puan Ortalaması elde edilmektedir. Bu ölçek 8-18 yaş aralığındaki çocuk ve ergenlerin son bir ayını sorgulamaktadır (Ek-1).

Çalışmamızda Ölçek Toplam Puan Ortalaması Ölçek Toplam Skoru (ÖTS) olarak, Fiziksel Sağlık Toplam Puan Ortalaması Fiziksel Sağlık Skoru (FSS), Psikosozal Sağlık Toplam Puan Ortalaması Psikosozal Sağlık Skoru (PSS), Duygusal İşlevsellik Puan Ortalaması Duygusal İşlevsellik Skoru (DİS), Sosyal İşlevsellik Toplam Puan Ortalaması Sosyal İşlevsellik Skoru (SİS), Okul İşlevselliği Puan Ortalaması Okul İşlevselliği Skoru (OİS) olarak tanımlanmıştır.

Sonuçta ÇİYKÖ toplam puanı ne kadar yüksek ise sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin de o kadar iyi olduğu algılanmaktadır. ÇİYKÖ'nün kısa olması, uzun sürede doldurulması gibi dezavantajı olmaması, araştırmacı tarafından uygulanmasının ve puanlamasının kolay olması en önemli özelliklerindedir(169).

3.2.4.2. Çocuk ve Ergenlerde Depresyon Tarama Envanteri (CASI-4R)

Depresyon için yüzlerce önlem bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu önlemlerin çok daha küçük bir kısmı, depresif bozuklukların tanımlanmasındaki duyarlılıklarını ve özgüllüklerini belirlemek için tanısallık etkinlik istatistikleri kullanılarak incelenmiştir.

Mevcut çeşitli tarama araçları arasında Çocuk ve Ergen Belirti Göstergesi (CASI-4R; Gadow & Sprafkin, 2005), duygusal ve davranış belirtilerini değerlendirmek için 5 ile 18 yaş arası çocuk ve ergenlerde kullanılabilen derecelendirme ölçeği yer almaktadır. Bu derecelendirme ölçeği DSM' nin tüm depresyon semptomlarını kapsayan az sayıdaki ölçeklerden biridir. Ayrıca, CASI-4R, depresyon ve distimiye ek olarak birçok diğer çocukluk hastalığını da değerlendirir (DEHB, davranış bozukluğu, genelleştirilmiş anksiyete bozukluğu, sosyal fobi, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, bulimia gibi). Bu daha geniş kapsama alanı, yalnızca bir semptom alanını değerlendiren diğer ölçeklerin aksine, diğer ortak hastalıkların eş zamanlı olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. CASI-4R, Çocuk Belirti Envanterinden (CSI-4; Gadow & Sprafkin, 2002) ve Ergen Belirti Envanterinden (ASI-4; Gadow & Sprafkin, 1998) gelen öğeleri birleştirir. Çocuk ve ergenlerdeki depresif belirtileri incelemek için majör depresif epizod ve distimik bozukluk alt ölçeğini içerir. Kullanım kolaylığı ve DSM-IV kriterleri ile yazışmalarına bakıldığında, CASI-4R, çocuk ve ergenlerde depresif belirtiler için değerli bir tarama aracı olma potansiyeline sahiptir.

CASI-4R, çocuk ve ergenlerde duygusal ve davranışsal bozukluklar için DSM-IV belirtilerinin varlığını inceler. Bu analizler, çocuğun ebeveyni ve öğretmeni tarafından bildirilen majör depresif epizod ve distimik bozukluk alt ölçeği için puanları incelemiştir. Bu envanter 7 adet sorudan oluşmaktadır (Ek-2). Majör depresif epizod ve distimik bozukluk alt ölçeği, DSM-IV kriterlerine ilişkin semptomları tanımlayan belirti sıklığı 0 ila 3 arasında derecelendirilen (0 – Hiçbir zaman, 1 - Bazen, 2 - Sık, 3 - Çok Sık) maddelerden Likert tipi oluşmaktadır. Katılımcı bu sorulardan toplamda ne kadar yüksek puan alırsa o kadar depresyona eğilimlidir olarak değerlendirilmiştir.

Bu öğeler klinisyene yardımcı olmak içindir ve teşhis algoritmasının bir parçası olarak klinik değerlendirmeye dahil edilmezler(170).

3.2.4.3. Rosenberg'in Benlik Saygısı Ölçeği

Morris Rosenberg tarafından 1963 yılında geliştirilmiş olan ölçeğin, 1965 yılında geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır(160). Ölçeğin güvenilirlik üzerine çalışmaları A.B.D.'de beşbinyirmidört lise öğrencisi üzerinde yapılmıştır. Rosenberg, benlik saygısının ölçümünde, kişinin kendisini değerlendirmesinde bütüncül bir tutum üzerinde durmuştur. Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği (RBSÖ) oniki alt alandan oluşmaktadır ve ölçeğin bir alanının 10 maddelik sorularına verilen yanıt çocuk ve ergenlerde benlik saygısını ölçmektedir (Ek-3). Sorulara her biri “çok doğru, doğru, yanlış ve çok yanlış” olmak üzere 4 farklı biçimde cevap verilmektedir. Guttman ölçüm şekline göre oluşturulmuş olan testte olumlu ve olumsuz anlam içeren maddeler ardışık olarak sıralanmıştır. Ölçeğin değerlendirme sistemine göre, denekler 0-6 arasında puan almakla birlikte, puanın yüksek saptanması benlik saygısının düşük, düşük saptanması ise benlik saygısının yüksek olduğunu göstermektedir.

Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği, benlik saygısı, eleştiriye duyarlılık, insanlara güven duyma, kendilik kavramının sürekliliği, hayalperestlik, tartışmalara katılabilme derecesi, depresif duygulanım, kişilerarası ilişkilerde tehdit hissetme, psişik izolasyon, psikosomatik belirtiler, ana baba ilgisi olmak üzere 11 alt ölçek ve 63 sorudan oluşmaktadır. Benlik saygısı alt ölçeğinde olumlu ve olumsuz anlam taşıyan on madde yer almaktadır. 1,2,4,6,7. maddeler olumlu kendilik değerlendirmesini, 3,5,8,9,10. maddeler olumsuz kendilik değerlendirmesini sorgulamakta olup testin sonucuna göre 0-1 puan **yüksek**, 2-4 puan **orta** ve 5-6 puan **düşük benlik saygısı** olarak değerlendirilmektedir. Türkiye’de Dr. Füsün Çuhadaroğlu tarafından 1986 yılında geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılarak uygulamaya konulmuştur. Ölçeğin geçerlilik katsayısı 0.71, güvenilirlik katsayısı ise 0.75 olarak bulunmuştur(156).

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Değişkenlere ait veri dağılımları, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde ile, sürekli değişkenler için ise ortalama \pm standart sapma veya ortanca (min-max) değerleri ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler için gruplar arasındaki farklar Pearson'ın Ki-kare bağımsızlık testi veya Fisher'in Kesin testi ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımını test etmek için Shapiro-Wilk testi uygulanmıştır. Normal dağılan sürekli değişkenler için çoklu grup karşılaştırmaları tek yönlü ANOVA testi ile, ikili grup karşılaştırmaları ise bağımsız gruplar için T-testi ile yapılmıştır. Normal dağılmayan sürekli değişkenleri gruplar arasında karşılaştırmak için non-parametrik Kruskal-Wallis H ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır.

Ayrıca, yaş ve cinsiyet gibi demografik faktörler kontrol edildikten sonra ölçek puanları ile AAA arasındaki ilişkiyi incelemek için çoklu doğrusal regresyon modeli kullanılmıştır. Çoklu doğrusal regresyon modeli ile AAA, yaş, cinsiyet, annenin eğitim düzeyi, babanın eğitim düzeyi ve annenin çalışması gibi faktörlerin ölçek puanları üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Vaka ve kontrol grubundan elde edilen veriler IBM ® Statistical Package for Social Sciences® for Windows®, (SPSS 25.0 sürümü, ABD) programı ile analiz edildi. İstatistiksel analizlerde istatistiksel testler $p=0.05$ anlamlılık düzeyinde yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler

Tablo 4.1. Kontrol ve AAA gruplarına ait demografik bilgiler.

Demografik Değişkenler	Kontrol (n=50)	AAA (n=50)	p ^a
Yaş	15.14±1.60	14.76±2.14	0.318
Cinsiyet			0.019
Erkek	11 (%22.0)	22 (%44.0)	
Kız	39 (%78.0)	28 (%56.0)	
Anne eğitim durumu			0.862
İlkokul mezunu değil	3 (%6.0)	5 (%10.0)	
İlkokul mezunu	26 (%52.0)	27 (%54.0)	
Orta dereceli okul	8 (%16.0)	5 (%10.0)	
Lise ve dengi	9 (%18.0)	8 (%16.0)	
Yüksekokul Üniversite	4 (%8.0)	5 (%10.0)	
Baba eğitim durumu			0.128
İlkokul mezunu değil	1 (%2.0)	5 (%10.0)	
İlkokul mezunu	15 (%30.0)	18 (%36.0)	
Orta dereceli okul	10 (%20.0)	5 (%10.0)	
Lise ve dengi	13 (%26.0)	17 (%34.0)	
Yüksekokul Üniversite	11 (%22.0)	5 (%10.0)	
Anne çalışma durumu			0.313
Çalışmıyor	31 (%62.0)	26 (%52.0)	
Çalışıyor	19 (%38.0)	24 (%48.0)	
Baba meslek durumu			0.120
İşsiz	0 (%0)	2 (%4.0)	
Emekli	8 (%16.0)	2 (%4.0)	
Serbest	8 (%16.0)	14 (%28.0)	
İşçi	24 (%48.0)	23 (%46.0)	
Memur	10 (%20.0)	9 (%18.0)	
Kardeş sayısı			0.785
Yok	4 (%8.0)	5 (%10.0)	
İki	31 (%62.0)	29 (%58.0)	
Üç	10 (%20.0)	13 (%26.0)	
Dört ve üzeri	5 (%10.0)	3 (%6.0)	
Gelir			0.687
500 ile 2000 TL arası	13 (%26.0)	14 (%28.0)	
2000 ile 3000 TL arası	16 (%32.0)	20 (%40.0)	
3000 ile 4000 TL arası	15 (%30.0)	10 (%20.0)	
4000 TL ve üstü	6 (%12.0)	6 (%12.0)	

^a Sayısal değişkenler bağımsız gruplar için T-testi ile, sınıfsal değişkenler Pearson'ın Ki-kare veya Fisher'in Kesinlik testi ile karşılaştırılmıştır.

Tel-Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı olmayan hastalar, “Grup-1”, kriterlere göre olası ya da kesin tanısı olan hastalar da “Grup-2” olarak adlandırılmıştır. Buna göre AAA hastalığı olan 50 çocuğun 22 tanesi (% 42.2) erkek, 28 tanesi (% 58.8) kızdı. Kontrol grubundaki 50 çocuğun 11 tanesi (% 28.9) erkek, 39 tanesi (% 71.1) kızdı. Her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark tespit edildi ($p=0.019$). Vaka grubundaki 50 hastanın yaş ortalaması 14.76 ± 2.14 yıl, kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 15.14 ± 1.60 yıldır. Buna göre her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.318$).

Anne eğitim düzeyleri açısından kontrol ve AAA grubunda lise ve üzerinde eğitimini tamamlayan anne oranı her iki grupta %26 ($n=13$) idi. Baba eğitim düzeyleri açısından kontrol grubunda %48 ($n=24$) oranında lise ve üzeri eğitimini tamamlamışken, AAA grubunda %44 oranında ($n=22$) lise ve üzeri eğitimini tamamlamıştır. Her iki grup arasında bu açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol grubunda annelerin %62’si ($n=31$) çalışmıyorken bu oran AAA grubunda %52 ($n=26$) idi. Kontrol grubundaki %38 ($n=19$) anne bir işte çalışırken, AAA grubunda %48 ($n=24$) anne çalışıyor olduğu saptandı. Her iki grup arasında bu açıdan istatistiksel anlamlı fark yoktu. Baba mesleği açısından ise her iki grup için babaların daha çok işçi olarak çalıştığı tespit edildi. Kontrol grubunda %48 ($n=24$) oranında işçi olarak çalışan varken bu oran AAA grubunda %46 ($n=23$) idi. Her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Her iki grup arasında kardeş sayılarına bakıldığında ise her iki grupta da katılımcıların daha çok iki kardeşli olduğu görüldü. Kontrol grubunda bu oran %62 ($n=31$) iken, AAA grubunda bu oran %58 ($n=29$) idi. Bu açıdan da her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Ailelerin gelir düzeyleri açısından ise her iki gruptaki ailelerinde daha çok aylık 2000-3000 TL arasında bir gelire sahip olduğu belirlendi. Kontrol grubunda %32 ($n=16$) oranında aile aylık bu gelire sahipken, AAA grubunda ise %40 ($n=20$) oranında aile bu gelire sahipti. Her iki grup arasında bu açıdan da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

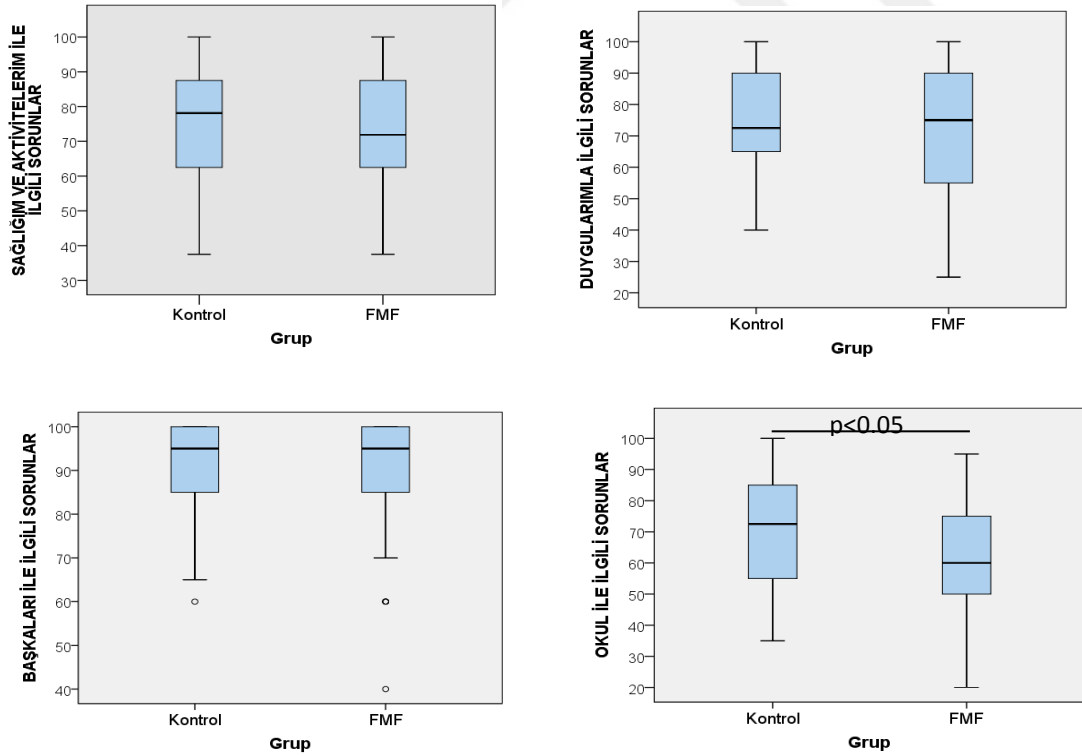
4.2. Ölçek Puanlarının Kontrol Ve AAA Grupları Arası Karşılaştırılması

Tablo 4.2.1. Kontrol ve AAA grupları için Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçek (ÇİYKÖ) puanlarının karşılaştırılması.

Ölçekler	Kontrol (n=50)	AAA (n=50)	p ^a
Ölçek Toplam Skoru (ÖTS)	77.59±12.17	74.52±12.23	0.211
Fiziksel Sağlık Skoru (FSS)	76.06±16.35	74.19±16.36	0.568
Psikososyal Sağlık Skoru(PSS)	78.10±12.17	74.63±12.98	0.171
Duygusal İşlevsellik Skoru (DİS)	73.70±15.68	71.90±18.60	0.602
Sosyal İşlevsellik Skoru (SİS)	90.20±11.43	90.80±13.18	0.808
Okul İşlevselliği Skoru (OİS)	70.40±17.14	61.20±19.15	0.013

^a Bağımsız gruplar için t-testi

Kontrol grubu ve AAA hastaları arasında okul sorunları ile ilgili ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.013). Kontrol grubu hastalarında okul sorunları ile ilgili ölçek puanı, AAA hastalarına göre daha yüksektir (70.40±17.14 vs. 61.20±19.14, p=0.013). Bu bulgu AAA hastalarının sağlıklı çocuklara göre daha fazla okul ile ilgili sorunlar yaşadığını göstermektedir. Yaşam kalitesi ile ilgili diğer ölçek puanları açısından gruplar arası herhangi bir anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05).



Şekil 4.2.1. Yaşam kalitesi ölçek puanlarının gruplar arası karşılaştırılması. (FMF=AAA)

Tablo 4.2.2. Kontrol ve AAA grupları için depresyon eğilimi ölçek puanlarının karşılaştırılması.

	Kontrol (n=50)	AAA (n=50)	p ^a
Depresyon eğilim puanı	4.5 (0-12)	3 (0-15)	0.560

Medyan (min-max). ^a Mann-Whitney U testi

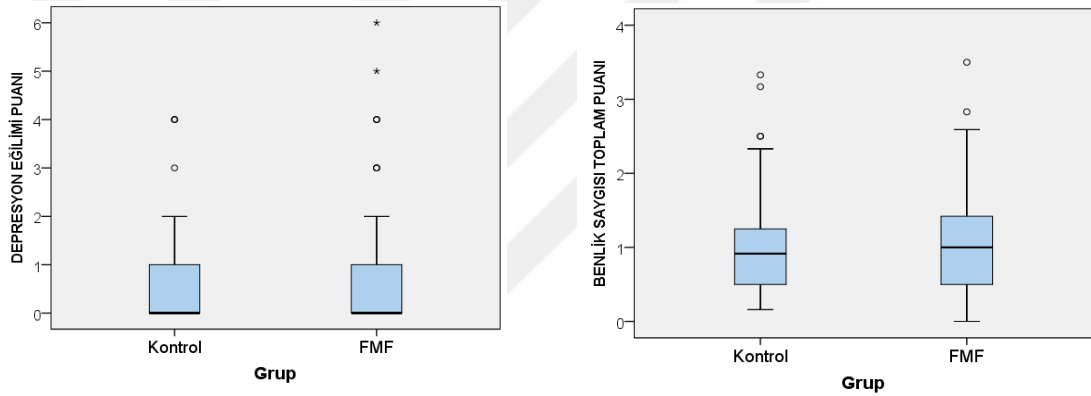
Kontrol grubu ve AAA hastaları arasında depresyon puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.2.3. Kontrol ve AAA grupları için benlik saygısı ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Kontrol (n=50)	AAA (n=50)	p ^a
Benlik Saygısı Puanı	0.92 (0.2-3.3)	1 (0-3.5)	0.548

Medyan (min-max). ^a Mann-Whitney U testi

Kontrol grubu ve AAA hastaları arasında benlik saygısı puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).



Şekil 4.2.2. Depresyon eğilimi ve benlik saygısı ölçek puanlarının gruplar arası karşılaştırılması. (FMF=AAA)

4.3. Ölçek Puanlarının Kontrol, İlaç Kullanan Ve Kullanmayan Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 4.3.1. Kontrol, ilaç kullanan ve ilaç kullanmayanlarda ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Kontrol (n=50)	İlaç (-) (n=14)	İlaç (+) (n=36)	p ^a
Ölçek Toplam Skoru (ÖTS)	77.59±12.17	71.94±9.74	75.53±13.05	0.298
Fiziksel Sağlık Skoru (FSS)	76.06±16.35	70.98±11.06	75.43±17.99	0.587
Psikososyal Sağlık Skoru (PSS)	78.10±12.17	72.26±10.63	75.56±13.81	0.280
Duyusal İşlevsellik Skoru (DİS)	73.70±15.68	65.71±16.85	74.31±18.90	0.247
Sosyal İşlevsellik Skoru (SİS)	90.20±11.43	91.79±9.53	90.42±14.46	0.913
Okul İşlevselliği Skoru (OİS)	70.40±17.14	59.29±15.67	61.94±20.50	0.042^b

^a Tek-yönlü ANOVA testi ^bPOST-HOC tukey HSD testine göre ikili karşılaştırmada kontrol grubu ile ilaç kullananlar ve kontrol grubu ile ilaç kullanmayanlar arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Kontrol grubu, ilaç kullanan ve ilaç kullanmayan AAA hastaları arasında okul sorunları ile ilgili ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.042$). Kontrol grubu ile ilaç kullananlar (70.40 ± 17.14 vs. 59.29 ± 15.67 , $p=0.047$) ve kontrol grubu ile ilaç kullanmayanlar arasında (70.40 ± 17.14 vs. 61.94 ± 20.50 , $p=0.037$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Yaşam kalitesi ile ilgili diğer ölçek puanları açısından gruplar arası herhangi bir anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.3.2. Kontrol ve AAA grupları için depresyon eğilimi ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Kontrol (n=50)	İlaç (-) (n=14)	İlaç (+) (n=36)	p ^a
Depresyon eğilim puanı	4.5 (0-12)	4 (1-11)	3 (0-15)	0.651
Medyan (min-max). ^a Kruskal Wallis testi				

Kontrol grubu, ilaç kullanan ve kullanmayanlar arasında depresyon puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.3.3. Kontrol ve AAA grupları için benlik saygısı ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Kontrol (n=50)	İlaç (-) (n=14)	İlaç (+) (n=36)	p ^a
Benlik Saygısı Puanı	0.92 (0.2-3.3)	1 (0-2)	1 (0-3.5)	0.548
Medyan (min-max). ^a Kruskal Wallis testi				

Kontrol grubu, ilaç kullanan ve kullanmayanlar arasında benlik saygısı puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

4.4. Ölçek Puanlarının Kolşisin Yanıtlarına Göre Karşılaştırılması

Tablo 4.4.1. Kontrol, ilaç kullanan ve ilaç kullanmayanlarda ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Kontrol (n=50)	AAA grubuna kolşisin yanıt (n=50)			p ^a
		Bakılmadı (n=7)	Parsiyel (n=5)	Tam (n=38)	
Ölçek Toplam Skoru (ÖTS)	77.8 (50.6-98.8)	74.1 (56.9-80.9)	77.3 (55.8-82.7)	77.8 (45.6-96.7)	0.320
Fiziksel Sağlık Skoru (FSS)	78.1 (37.5-100)	68.8 (56.3-84.4)	59.4 (53.1-84.4)	76.6 (37.5-100)	0.174
Psikososyal Sağlık Skoru (PSS)	78.3 (50-100)	71.7 (55-85)	76.7 (56.7-88.3)	76.7 (46.7-96.7)	0.331
Duygusal İşlevsellik Skoru (DİS)	72.5 (40-100)	55 (45-95)	80 (55-100)	75 (25-100)	0.423
Sosyal İşlevsellik Skoru (SİS)	95 (60-100)	90 (70-100)	95 (85-100)	95 (40-100)	0.925
Okul İşlevselliği Skoru (OİS)	72.5 (35-100)	60 (40-65)	70 (20-85)	60 (20-95)	0.085
Medyan (min-max). ^a Kruskal Wallis testi					

Kontrol grubu, kolşisine tam ve parsiyel yanıt verenler arasında yaşam kalitesi bakımından herhangi bir anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.4.2. Kontrol ve AAA grupları için depresyon eğilimi ölçek puanlarının karşılaştırılması

	AAA grubuna kolşisin yanıt (n=50)				p ^a
	Kontrol (n=50)	Bakılmadı (n=7)	Parsiyel (n=5)	Tam (n=38)	
Depresyon eğilim puanı	4.5 (0-12)	4 (1-11)	5 (3-14)	3 (0-15)	0.277

Medyan (min-max). ^a Kruskall Wallis testi

Kontrol grubu, kolşisine tam ve parsiyel yanıt verenler arasında depresyon puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.4.3. Kontrol ve AAA grupları için benlik saygısı ölçek puanlarının karşılaştırılması

	AAA grubuna kolşisin yanıt (n=50)				p ^a
	Kontrol (n=50)	Bakılmadı (n=7)	Parsiyel (n=5)	Tam (n=38)	
Benlik saygısı puanı	0.9 (0.2-3.3)	1 (0-1.7)	1.3 (0.3-1.4)	1 (0-3.5)	0.927

Medyan (min-max). ^a Kruskall Wallis testi

Kontrol grubu, kolşisine tam ve parsiyel yanıt verenler arasında benlik saygısı puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

4.5. Ölçekler Arasındaki Korelasyonlar

Tablo 4.5. Ölçekler Arası Korelasyonlar

	FSS	PSS	DİS	SİS	OİS	Depresyon	Benlik Saygısı
ÖTS	0.766**	0.961**	0.820**	0.595**	0.812**	-0.738**	-0.550**
FSS		0.559**	0.507**	0.311**	0.467**	-0.545**	-0.390**
PSS			0.841**	0.635**	0.846**	-0.718**	-0.542**
DİS				0.353**	0.560**	-0.659**	-0.448**
SİS					0.318**	-0.393**	-0.479**
OİS						-0.598**	-0.371**
Depresyon							0.554**

** $p<0.001$ düzeyinde anlamlı. ÖTS: Yaşam kalitesi ile ilgili Ölçek Toplam Skoru, FSS: Fiziksel Sağlık Skoru, PSS: Psikososyal Sağlık Skoru. DİS: Duygusal İşlevsellik Skoru SİS: Sosyal İşlevsellik Skoru OİS: Okul İşlevselliği Skoru

Depresyon puanı ile yaşam kalitesi ile ilgili Ölçek Toplam Skoru (ÖTS) arasında yüksek şekilde negatif yönde korelasyon vardır ($r=-0.738$, $p<0.001$). Yani çocuklarda depresyon eğilimi arttıkça, yaşam kalitesi düzeyi genel olarak kötüleşmektedir.

Depresyon puanı ile Fiziksel Sağlık Skoru (FSS) arasında orta derecede negatif yönde korelasyon vardır ($r=-0.545$, $p<0.001$). Yani çocuklarda depresyon eğilimi arttıkça, fiziksel sağlık durumu kötüleşmektedir.

Benlik saygısı puanı ile yaşam kalitesiyle ilgili Ölçek Toplam Skoru (ÖTS) arasında orta derecede negatif yönde korelasyon vardır ($r=-0.550$, $p<0.001$). Çocuklarda benlik saygısı puanı azalıp bununla bağlantılı olarak benlik saygısı düzeyi arttıkça, ölçek toplam skoru artmakta yani yaşam kalitesi düzeyi artmaktadır.

Benlik saygısı puanı ile depresyon puanı arasında ise pozitif yönde korelasyon vardır ($r= 0,554$, $p<0.001$). Benlik saygısı puanı arttıkça yani benlik saygısı düzeyi düştükçe, depresyon puanı yani çocuğun depresyona eğilimi de artmaktadır.

4.6. Ölçek Puanları İle AAA Ve Demografik Değişkenler Arasındaki İlişkilerin Çoklu Doğrusal Regresyon İle İncelenmesi

AAA dışında ölçek puanları ile ilişkili olabilecek diğer faktörlerin kontrol edilmesi ve belirlenmesi amacı ile her bir ölçek puanı, çoklu doğrusal regresyon modeli ile analiz edilmiştir. Bu analizlerde, ölçek puanları bağımlı değişken, AAA, yaş, cinsiyet, depresyon puanı, anne eğitimi, baba eğitimi ve annenin çalışma durumu bağımsız değişkenler olarak analize dahil edilmiştir.

Tablo 4.6.1. Duygusal İşlevsellik Skoru (DİS) ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi.

Bağımsız Değişkenler	β	SH(β)	β için %95 G.A.	p^a
AAA	0.600	2.798	(-4.963; 6.162)	0.831
Yaş	0.138	0.714	(-1.281; 1.557)	0.847
Cinsiyet				
Erkek	3.803	3.066	(-2.292; 9.897)	0.218
Kız	<i>referans</i>			
Depresyon	-3.110	0.410	(-3.925; -2.295)	<0.001
Anne eğitimi				
İlkokul mezunu değil	6.901	8.241	(-9.482; 23.283)	0.405
İlkokul mezunu	5.216	6.908	(-8.517; 18.948)	0.452
Orta dereceli okul	8.182	7.737	(-7.199; 23.563)	0.293
Lise ve dengi	9.673	6.489	(-3.226; 22.572)	0.140
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Baba eğitimi				
İlkokul mezunu değil	-19.810	7.675	(-35.068; -4.553)	0.012
İlkokul mezunu	-8.213	5.552	(-19.251; 2.824)	0.143
Orta dereceli okul	-3.691	6.216	(-16.049; 8.666)	0.554
Lise ve dengi	-11.381	5.426	(-22.167; -0.595)	0.039
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Annenin çalışması	-0.742	2.863	(-6.433; 4.95)	0.796

^aH₀: $\beta=0$ vs. H_a: $\beta\neq 0$ için t-testi. Model R²=0.524

Baba eğitiminin, diğer faktörler sabit tutulduğunda, baba eğitimi lise ve dengi olanlar çocukların, baba eğitimi yüksekokul üniversite mezunu olanlara göre duygulanım sorunları ile ilgili ölçek puanlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı ($\beta=-13.895$, %95 GA: (-27.722, -0.068), $p=0.049$). Yani; baba eğitimi lise ve dengi olan çocukların duygulanım sorunu puanı baba eğitimi yüksekokul ve üniversite olan çocuklara göre ortalama 13.895 puan daha düşük olduğu görüldü. Bu bulgu, baba eğitimi yüksekokul ve üniversite olan çocuklarda duygulanım ile ilgili daha az sorun yaşandığını göstermektedir. Analizdeki diğer faktörler ile duygulanım sorunları ölçek puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.6.2. Sosyal İşlevsellik Skoru (Başkaları İle İlgili Sorunlar) ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi.

Bağımsız Değişkenler	β	SH(β)	β için %95 G.A.	p^a
AAA	2.534	2.358	(-2.153; 7.221)	0.285
Yaş	1.458	0.602	(0.262; 2.654)	0.017
Cinsiyet				
Erkek	2.038	2.583	(-3.098; 7.173)	0.432
Kız	<i>referans</i>			
Depresyon	-1.523	0.345	(-2.210; -0.836)	<0.001
Anne eğitimi				
İlkokul mezunu değil	-6.816	6.944	(-20.620; 6.988)	0.329
İlkokul mezunu	-1.284	5.821	(-12.855; 10.287)	0.826
Orta dereceli okul	2.950	6.519	(-10.010; 15.91)	0.652
Lise ve dengi	1.030	5.467	(-9.838; 11.899)	0.851
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Baba eğitimi				
İlkokul mezunu değil	-4.805	6.467	(-17.661; 8.051)	0.460
İlkokul mezunu	2.223	4.678	(-7.077; 11.523)	0.636
Orta dereceli okul	4.338	5.238	(-6.075; 14.750)	0.410
Lise ve dengi	-1.150	4.572	(-10.238; 7.938)	0.802
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Annenin çalışması	-4.643	2.413	(-9.439; 0.153)	0.058

^aH₀: $\beta=0$ vs. H_a: $\beta\neq 0$ için t-testi. Model R²=0.331

Sosyal işlevsellik skoru ile yaş ve depresyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Diğer faktörler sabit tutulduğunda, depresyon puanının ortalama 1 puan artması, başkaları ile ilgili sorunlar ölçek puanı 1.5 puan azaltmakta ($\beta=-1.523$, %95 GA: (-2.210; -0.836), $p<0.001$). Ayrıca çocuğun 1 yaş alması başkaları ile ilgili sorunlar ölçek puanı 1.45 puan arttırmaktadır. Yani diğer faktörler kontrol edildiğinde çocukta depresyon eğilimi olması, başkaları ile ilgili sorunları arttırmakta, çocuğun yaş alması ise başkaları ile ilgili sorunları azaltmaktadır. Sosyal işlevsellik skoru ile diğer faktörler arasında herhangi anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.6.3. Okul İşlevselliği Skoru (Okul ile ilgili sorunlar) ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi.

Bağımsız Değişkenler	β	SH(β)	β için %95 G.A.	p^a
AAA	-6.579	3.078	(-12.698; -0.460)	0.035
Yaş	-1.143	0.785	(-2.704; 0.418)	0.149
Cinsiyet				
Erkek	0.498	3.373	(-6.207; 7.202)	0.883
Kız	<i>referans</i>			
Depresyon	-3.192	0.451	(-4.089; -2.296)	<0.001
Anne eğitimi				
İlkokul mezunu değil	1.330	9.065	(-16.692; 19.351)	0.884
İlkokul mezunu	9.365	7.599	(-5.741; 24.472)	0.221
Orta dereceli okul	14.385	8.511	(-2.534; 31.305)	0.095
Lise ve dengi	8.646	7.138	(-5.543; 22.835)	0.229
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Baba eğitimi				
İlkokul mezunu değil	-16.716	8.443	(-33.499; 0.068)	0.051
İlkokul mezunu	-9.766	6.108	(-21.907; 2.376)	0.114
Orta dereceli okul	-9.481	6.838	(-23.075; 4.112)	0.169
Lise ve dengi	-13.365	5.968	(-25.230; -1.500)	0.028
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Annenin çalışması	-1.334	3.150	(-7.595; 4.928)	0.673

^aH₀: $\beta=0$ vs. H_a: $\beta\neq0$ için t-testi. Model R²=0.506

Okul işlevsellik skoru ile AAA, depresyon puanı ve baba eğitimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Diğer faktörler kontrol edildiğinde, AAA hastası çocuklarda okul işlevselliği ölçek puanı ortalaması kontrol grubundaki çocuklara göre 6.579 puan daha düşüktür ($\beta_{FMF}=-6.579$, %95 GA: (-12.698; -0.460), $p=0.035$). Yani AAA hastalığı çocuğun okul ile ilgili yaşadığı sorunları arttırmaktadır.

Ayrıca depresyon puanının ortalama 1 puan artması, okul işlevselliği ölçek puanı ortalamasını 3.192 puan azaltmaktadır ($\beta=-3.192$, %95 GA: (-4.089; -2.296), $p<0.001$). Yani diğer faktörler kontrol edildiğinde çocukta depresyon eğilimi olması, okul ile ilgili sorunları arttırmaktadır.

Baba eğitimi lise ve dengi olanlar çocukların, baba eğitimi yüksekokul üniversite mezunu olanlara göre okul sorunları ile ilgili ölçek puanları istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktür ($\beta=-13.365$, %95 GA: (-25.230; -1.500), $p=0.028$). Yani; baba eğitimi lise ve dengi olan çocukların okul sorunu ile ilgili ölçek

puanı baba eğitimi yüksekokul ve üniversite olan çocuklara göre ortalama 13.365 puan daha düşüktür. Bu bulgu baba eğitiminin yüksek olmasının okul ile ilgili daha az sorun yaşadığını göstermektedir. Okul ile ilgili sorunlar ölçek puanı ile diğer faktörler arasında herhangi anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.6.4. Psikososyal Sağlık Skoru (PSS) ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi.

Bağımsız Değişkenler	β	SH(β)	β için %95 G.A.	p^a
AAA	-1.232	1.746	(-4.702; 2.239)	0.482
Yaş	0.117	0.445	(-0.769; 1.002)	0.794
Cinsiyet				
Erkek	2.211	1.913	(-1.591; 6.014)	0.251
Kız	<i>referans</i>			
Depresyon	-2.595	0.256	(-3.103; -2.086)	<0.001
Anne eğitimi				
İlkokul mezunu değil	0.628	5.142	(-9.594; 10.849)	0.903
İlkokul mezunu	4.458	4.310	(-4.111; 13.026)	0.304
Orta dereceli okul	8.837	4.827	(-0.760; 18.433)	0.071
Lise ve dengi	6.438	4.048	(-1.610; 14.486)	0.115
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Baba eğitimi				
İlkokul mezunu değil	-13.571	4.789	(-23.091; -4.052)	0.006
İlkokul mezunu	-5.271	3.464	(-12.158; 1.615)	0.132
Orta dereceli okul	-3.302	3.878	(-11.013; 4.408)	0.397
Lise ve dengi	-8.631	3.385	(-15.361; -1.901)	0.013
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Annenin çalışması	-2.146	1.786	(-5.698; 1.405)	0.233

^aH₀: $\beta=0$ vs. H_a: $\beta\neq 0$ için t-testi. Model R²=0.654

Psikososyal Sağlık Skoru (PSS) ile depresyon puanı ve baba eğitimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Diğer faktörler sabit tutulduğunda, depresyon puanının ortalama 1 puan artması, Psikososyal Sağlık Skorusunu ortalama 2.595 puan azaltmaktadır ($\beta=-2.595$, %95 GA: (-3.103; -2.086), $p<0.001$). Yani yaş, cinsiyet, AAA gibi faktörler kontrol edildiğinde çocukta depresyon eğilimi olması, psikososyal sağlık durumunu negatif yönde etkilemektedir.

Baba eğitimi lise ve dengi olanlar çocukların, baba eğitimi yüksekokul üniversite mezunu olanlara göre psikososyal sağlık durumu puanlarının ortalama olarak 8.631 puan daha düşük olduğu saptandı ($\beta=-8.631$, %95 GA: (-15.361; 1.901), $p=0.013$). Ayrıca babaları ilkokul mezunu olmayan çocukların, baba eğitimi

yüksekokul üniversite mezunu olanlara göre psikososyal sağlık skoru puanlarının ortalama olarak 13.571 puan daha düşük olduğu saptandı ($\beta=-13.571$, %95 GA: (-23.091; -4.052), $p=0.006$). Bu bulgu baba eğitiminin yüksek olmasının, çocukların psikososyal sağlıklarını olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Psikososyal Sağlık Skoru (PSS) ile diğer faktörler arasında herhangi anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.6.5. Fiziksel Sağlık Skoru (FSS) ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi.

Bağımsız Değişkenler	β	SH(β)	β için %95 G.A.	p^a
AAA	-0.371	3.069	(-6.472; 5.729)	0.904
Yaş	0.429	0.783	(-1.127; 1.986)	0.585
Cinsiyet				
Erkek	0.004	3.363	(-6.680; 6.689)	0.999
Kız	<i>referans</i>			
Depresyon	-2.503	0.450	(-3.396; -1.609)	<0.001
Anne eğitimi				
İlkokul mezunu değil	-8.797	9.038	(-26.765; 9.170)	0.333
İlkokul mezunu	-2.627	7.576	(-17.688; 12.434)	0.730
Orta dereceli okul	-0.782	8.486	(-17.651; 16.087)	0.927
Lise ve dengi	4.174	7.116	(-9.972; 18.321)	0.559
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Baba eğitimi				
İlkokul mezunu değil	-3.582	8.417	(-20.315; 13.152)	0.672
İlkokul mezunu	-3.314	6.089	(-15.419; 8.791)	0.588
Orta dereceli okul	-1.089	6.818	(-14.642; 12.464)	0.873
Lise ve dengi	-3.168	5.951	(-14.998; 8.661)	0.596
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Annenin çalışması	-1.204	3.140	(-7.447; 5.039)	0.702

^aH₀: $\beta=0$ vs. H_a: $\beta\neq 0$ için t-testi. Model R²=0.357

Fiziksel Sağlık Skoru (FSS) ile depresyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Diğer faktörler sabit tutulduğunda, depresyon puanının ortalama 1 puan artması, Fiziksel Sağlık Skorunu 2.5 puan azaltmaktadır ($\beta=-2.503$, %95 GA: (-3.396; -1.609), $p<0.001$). Yani yaş, cinsiyet, AAA gibi faktörler kontrol edildiğinde çocukta depresyon eğilimi olması, fiziksel sağlık durumunu negatif yönde etkilemektedir. Fiziksel Sağlık Skoru (FSS) ile diğer faktörler arasında ise herhangi anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.6.6. Yaşam Kalitesi Ölçek Toplam Skoru (ÖTS) ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi.

Bağımsız Değişkenler	β	SH(β)	β için %95 G.A.	p^a
AAA	-1.017	1.658	(-4.312; 2.279)	0.541
Yaş	0.195	0.423	(-0.646; 1.036)	0.646
Cinsiyet				
Erkek	1.660	1.817	(-1.951; 5.271)	0.363
Kız	<i>referans</i>			
Depresyon	-2.572	0.243	(-3.055; -2.089)	<0.001
Anne eğitimi				
İlkokul mezunu değil	-1.729	4.883	(-11.436; 7.978)	0.724
İlkokul mezunu	2.686	4.093	(-5.45; 10.823)	0.513
Orta dereceli okul	6.432	4.584	(-2.681; 15.545)	0.164
Lise ve dengi	5.872	3.844	(-1.77; 13.515)	0.130
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Baba eğitimi				
İlkokul mezunu değil	-11.074	4.547	(-20.114; -2.034)	0.017
İlkokul mezunu	-4.782	3.290	(-11.322; 1.758)	0.150
Orta dereceli okul	-2.749	3.683	(-10.071; 4.573)	0.457
Lise ve dengi	-7.265	3.215	(-13.656; -0.875)	0.026
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Annenin çalışması	-1.911	1.696	(-5.283; 1.462)	0.263

^aH₀: $\beta=0$ vs. H_a: $\beta\neq 0$ için t-testi. Model R²=0.667

Yaşam kalitesi Ölçek Toplam Skoru (ÖTS) ile depresyon puanı ve baba eğitimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Diğer faktörler sabit tutulduğunda, depresyon puanının ortalama 1 puan artması, yaşam kalitesi ölçek toplam skorunu ortalama 2.572 puan azaltmaktadır ($\beta=-2.572$, %95 GA: (-3.055; -2.089), $p<0.001$). Yani yaş, cinsiyet, AAA gibi faktörler kontrol edildiğinde çocukta depresyon eğilimi olması, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Baba eğitimi lise ve dengi olanlar çocukların, baba eğitimi yüksekokul üniversite mezunu olanlara göre yaşam kalitesi ölçek toplam skorlarının ortalama olarak 7.265 puan daha düşük olduğu saptanmıştır ($\beta=-7.265$, %95 GA: (-13.656; -0.875), $p=0.026$). Ayrıca babaları ilkokul mezunu olmayan çocukların, baba eğitimi yüksekokul üniversite mezunu olanlara göre yaşam kalitesi ölçek toplam skorlarının ortalama olarak 11.074 puan daha düşük olduğu görülmüştür ($\beta=-11.074$, %95 GA: (-20.114; -2.034), $p=0.017$). Bu bulgu bizlere baba eğitiminin yüksek olmasının, çocukların yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Yaşam kalitesi

ölçek toplam skoru (ÖTS) ile diğer faktörler arasında herhangi anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.6.7. Depresyon puanı ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi.

Bağımsız Değişkenler	β	SH(β)	β için %95 G.A.	p ^a
AAA	0.627	0.729	(-0.822; 2.075)	0.392
Yaş	0.195	0.186	(-0.174; 0.564)	0.296
Cinsiyet				
Erkek	-2.181	0.767	(-3.705; -0.657)	0.006
Kız	<i>referans</i>			
Anne eğitimi				
İlkokul mezunu değil	2.003	2.144	(-2.259; 6.265)	0.353
İlkokul mezunu	1.592	1.798	(-1.982; 5.167)	0.378
Orta dereceli okul	3.808	1.982	(-0.131; 7.747)	0.058
Lise ve dengi	2.516	1.675	(-0.813; 5.846)	0.137
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Baba eğitimi				
İlkokul mezunu değil	-1.008	2.004	(-4.992; 2.976)	0.616
İlkokul mezunu	0.970	1.448	(-1.909; 3.849)	0.505
Orta dereceli okul	-1.675	1.616	(-4.887; 1.536)	0.303
Lise ve dengi	0.808	1.416	(-2.007; 3.623)	0.570
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Annenin çalışması	-0.556	0.746	(-2.039; 0.928)	0.459

^aH₀: $\beta=0$ vs. H_a: $\beta\neq 0$ için t-testi. Model R²=0.210

Diğer faktörler kontrol edildiğinde, depresyon puanı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Erkek çocukların depresyon puanları, kız çocuklarına göre ortalama olarak 2.181 puan daha düşüktür ($\beta_{\text{erkek}}=-2.181$, %95 GA: (-3.705, -0.657), p=0.006).

Depresyon ile diğer faktörler arasında herhangi anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.6.8. Benlik saygısı puanı ile değişkenler arasındaki ilişkilerin doğrusal regresyon modeli ile incelenmesi.

Bağımsız Değişkenler	β	SH(β)	β için %95 G.A.	p^a
AAA	0.036	0.133	(-0.229; 0.301)	0.790
Yaş	-0.054	0.034	(-0.122; 0.014)	0.116
Cinsiyet				
Erkek	-0.201	0.146	(-0.491; 0.089)	0.172
Kız	<i>referans</i>			
Depresyon	0.115	0.020	(0.076; 0.153)	<0.001
Anne eğitimi				
İlkokul mezunu değil	0.198	0.393	(-0.582; 0.979)	0.615
İlkokul mezunu	0.267	0.329	(-0.387; 0.922)	0.419
Orta dereceli okul	-0.131	0.369	(-0.864; 0.602)	0.723
Lise ve dengi	0.224	0.309	(-0.391; 0.839)	0.471
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Baba eğitimi				
İlkokul mezunu değil	-0.065	0.366	(-0.792; 0.661)	0.858
İlkokul mezunu	0.165	0.265	(-0.361; 0.691)	0.534
Orta dereceli okul	0.042	0.296	(-0.547; 0.631)	0.888
Lise ve dengi	-0.034	0.258	(-0.548; 0.48)	0.895
Yüksekokul Üniversite	<i>referans</i>			
Annenin çalışması	0.240	0.136	(-0.031; 0.512)	0.081

^aH₀: $\beta=0$ vs. H_a: $\beta\neq 0$ için t-testi. Model R²=0.409

Benlik saygısı puanı ile depresyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Diğer faktörler sabit tutulduğunda, depresyon puanının ortalama 1 puan artması, benlik saygısı puanını 0.115 puan arttırmaktadır. ($\beta=-0.115$, %95 GA: (0.076; 0.153), $p<0.001$). Yani yaş, cinsiyet, AAA gibi faktörler kontrol edildiğinde çocuk ve ergenlerde depresyon eğilimi olması, benlik saygısını olumsuz yönde etkilemektedir. Benlik saygısı puanı ile diğer faktörler arasında herhangi anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

AAA hastalığının tekrarlayan ataklarla progresyon göstermesi, tanıyı erken yaşta almaları, ömür boyu sürecek bir tedavi protokolünün gerekliliği, belli aralıklarla doktor kontrolünün olması ve bu kontroller nedeniyle okul, arkadaş ve oyun ortamından uzak kalınması gibi etkenlere bağlı olarak yaşam kalitesini etkilediği düşünülmektedir.

Çalışmamızda cinsiyetler açısından dağılım değerlendirildiğinde her iki grup arasında sadece cinsiyet konusunda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. Diğer demografik verilerde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Bu da çalışmamızda yer alan grupların homojen dağıldığını ve karşılaştırılabilir olduğunu, bunun sonucunda da çalışmamızın istatistiksel hatadan yoksun, güvenilirliği yüksek bir çalışma olduğunu göstermiş bulunmaktadır.

Yaşam kalitesi çalışmalarına bakacak olursak AAA hastalarının yaşam kalitesi ilk önce Buskila ve arkadaşları tarafından 1997 yılında araştırılmıştır. Araştırmacılar, AAA hastalarının genel yaşam kalitesinin sağlıklı bireylerden daha kötü olduğu sonucuna varmışlardır(171). Bu çalışmada Flanagan tarafından belirlenen bir yaşam kalitesi ölçeği kullanılmış ve yaşam kalitesinin alt ölçeklerin belirlenmesinde bu ölçek yetersiz kalmıştır(172). 80 tane AAA hastasını değerlendiren Giese ve ark. ise, AAA hastalarının yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu göstermişlerdir(173). Burada araştırmacılar Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi ölçeğini (WHOQOL-BREF) kullanarak AAA hastalarının yaşam kalitesini değerlendirmişlerdir(174). Durualp ve arkadaşları ise içerisinde 2 AAA hastasının da bulunduğu kronik hastalığı bulunan hastalarla bulunmayan hastaların yaşam kalitelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında hasta grubun yaşam kalitesinin sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu tespit etmişlerdir(175).

Makay ve ark., Çocuklarda Yaşam Kalitesi Ölçeğini (PedsQL Envanteri) kullanarak AAA'lı çocukların yaşam kalitesini araştırmış ve iyi kolşisin cevabı olan hastalarda yaşam kalitesi puanlarının yüksek olduğunu, ancak kolşisin uyumsuzluğu olan, kas ağrısı veya eklem ağrısı bulunan hastalarda yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır(9). Çalışmamız bu bulguları desteklemektedir ve AAA hastalarında kolşisin kullanımının sağlıklı ilgili yaşam kalitesini istatistiksel olarak anlamlı olmasa da olumlu yönde etkilediğini göstermiştir.

Yaşam Kalitesi Ölçek Toplam Skoru, Fiziksel Sağlık Skoru ve Psikososyal Sağlık Skorlarına bakıldığında AAA tanılı hastalarda yaşam kalitesi skorları sağlıklı bireylere göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Bununla birlikte kontrol grubu hastalarında okul sorunları ile ilgili ölçek puanı, AAA hastalarına göre anlamlı olarak yüksektir (70.40±17.14 vs. 61.20±17.14, p=0.013). Bu bulgu AAA hastalarının sağlıklı çocuklara göre okul ile ilgili daha fazla sorunla karşı karşıya kaldığını göstermektedir.

Ayrıca çalışmamızda kontrol grubu, ilaç kullanan ve ilaç kullanmayan AAA hastaları arasında okul sorunları ile ilgili ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup (p=0.042) olarak saptandı. Duygulanım ile ilgili sorunlara ilaç kullanmayan hastalarda, ilaç kullananlara nazaran daha fazla rastlandığını tespit etmiş olup, sadece AAA hastalarını ilaç kullanan ve kullanmayan olarak incelediğimizde ise istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte ilaç kullananların yaşam kalitesinin ilaç kullanmayanlara nazaran daha iyi olduğunu gözlemledik.

Ölçek puanlarını kolşisin tedavisine alınan yanıtı göre değerlendirdiğimizde ise kontrol grubu, kolşisine tam ve parsiyel yanıt verenler arasında yaşam kalitesi bakımından herhangi bir anlamlı fark tespit edilmediğini gördük (p>0.05); ancak Fiziksel Sağlık Skoru açısından kolşisin tedavisine tam yanıt alanların yaşam kalitesinin, parsiyel yanıt alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da daha yüksek olduğu görüldü.

Depresyon ergenlik döneminde görülen en önemli ruh sağlığı problemidir(176). Ergenlikte depresyonun görülme sıklığının % 5 ile % 20 arasında değiştiği bildirilmektedir(177). Çocukluk döneminde daha az rastlanılmasına karşılık, depresyonun ergenlikle beraber görülme sıklığında belirgin bir artış olduğu gözlenmektedir. Depresyonun yaşam boyu görülme sıklığı çocukluk döneminde %3'ten az olduğu halde ergenlik döneminde bu oran % 14'e ulaşmaktadır(178). Bu dönemde görülen depresyon erişkin dönemdekine benzer sonuçlar doğurmaktadır. Depresyon, ergen için hem yeti kaybına neden olmakta hem de intihar davranışı için bir risk faktörü oluşturmaktadır(179, 180). Ergenlik döneminde görülen depresyon ülkemiz gençleri arasında da gayet yaygın şekilde görülmektedir(181). Eskin M tarafından 2000 yılında yapılan bir çalışmada lise öğrencilerinden oluşan örneklemin

%60,5'inin Genel Sağlık Anketinde (GSA-12) vaka kesim noktasının üzerinde bir puan aldığını bulunmuştur. Bu, öğrencilerin yüzde 60'ının ruh sağlığı ile ilgili problemin varlığına işaret edebilecek bir puan aldığını göstermektedir(182).

Özetle bu bakımdan ergenlik dönemi, depresyonun gelişimsel bir psikopatoloji olarak anlaşılması, sağaltımı ve önlenmesi için yapılabilecek girişim stratejilerinin oluşturulması açısından önemlidir.

Tüm bu bilgiler ışığında Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında depresyon ile ilgili AAA'ya spesifik bakılan literatürde yayınlanmış yeterli yayın ise pek bulunmamaktadır. Ancak AAA'da depresyon ile ilgili Fidan T. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Tel-Hashomer tanı kriterlerine göre AAA tanısı almış çocuk ve ergenler ile sağlıklı kişiler karşılaştırılmıştır. Çocuklar için depresyon ölçeği (ÇDÖ) kullanılarak yapılan çalışmaya göre bakılan depresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir(143).

Çalışmamızda AAA tanısı alan çocuk ve ergenlerin ortalama yaşı 14.76 ± 2.14 olup bu çalışmamızdaki çocukların çoğunun adölesan veya adölesan öncesi dönemde olduğunu ve hastalıkla ilgili ağrı vb. şikayet epizotlarının adölesan döneminden önce başladığını söyleyebiliriz.

Yaşam boyu süren kronik bir hastalık olan AAA, diğer kronik hastalıklar gibi, hastalığı olan çocuklarda sağlıklı çocuklara oranla daha fazla uyum ile ilgili problemler oluşturmakla beraber yapılan araştırmalara göre çocuklarda uyum bozukluğunu etkileyen en önemli faktörlerin başında, hastalığın oluşturduğu yetersizlik duyguları ve kendini sınırlamalar gelmekte olduğu görülmüştür. Birçok kesitsel araştırmada, kronik sorunları bulunan çocukların kronik rahatsızlığı olmayanlara göre daha düşük düzeyde özgüven gösterdikleri, hem psikolojik hem de davranışsal ve sosyal uyumluluklarında daha fazla problemler oldukları gösterilmiştir. Kronik hastalığın çocuk üzerinde meydana getirdiği psikolojik ve sosyal sorunlar çocuğa, aileye, hastalığın tip ve şekline, sosyal çevreye ve alınan tıbbi bakıma göre değişmekte olup ve çocuğun hastalığa olan uyumu üzerinde kolaylık ya da zorluk oluşturmaktadır. Kronik hastalıkla yaşamını idame ettirmeye çalışan çocuklar, hastalığın semptomlarını azaltmaya çalışmanın yanında, çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişen psikolojik, sosyal ve çevresel sorunları da hastalığın beraberinde yaşamaktadırlar(143, 183, 184). Bu karşılaşılan problemlere rağmen kronik hastalığı olan çocuklar normal yaşamlarını

sürdüremeye çalışmakta ise de, günlük yaşamsal faaliyetlerindeki kısıtlamalar yaşam kalitesi üzerinde olumsuz yönde etki göstermektedir(185).

Huurre ve ark. kişi üzerinde kısıtlayıcı etkisi olan bir kronik hastalığa sahip olan çocuk ve ergenlerin depresyon ve anksiyete belirti puanlarının sağlıklı çocuklara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır(186).

16 ile 32 yaşları arası Finlandiyalı ergenlerde yapılan ve kronik kalıcı bir hastalığın uzun dönem psikososyal etkileri üzerine yapılan farklı bir çalışmada, kronik hastalığın günlük hayata dair kısıtlılıklara neden olması durumunda psikososyal iyilik halinde karşılaşılan problemlerin artmakta olduğu gösterilmiştir(187).

Cadman ve arkadaşlarının, Kanada'da yaşamını sürdüren çeşitli kronik hastalıkları bulunan çocuk ve ergenleri temsil eden örneklem üzerinde yaptığı çalışmada da, sosyal uyum sorunları ve psikiyatrik bozukluklar açısından en yüksek riskin hem kronik hastalığı hem de onunla ilişkili engeli olanlarda olduğunu göstermişlerdir(188).

Araştırmamızda, depresyona eğilim puanı açısından kontrol grubunun median değeri 4.5, AAA grubunun median değeri 3 olup kontrol grubu ile AAA grupları arasında depresyon puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). bununla birlikte AAA grubundaki kişilerin kişisel bazda depresyona eğilim puanlarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Yine kontrol ve AAA grupları için depresyon eğilimi ölçek puanlarının ilaç kullananlar ve kullanmayanlar olarak karşılaştırdığımız bir başka analizimizde kontrol grubunun median değeri 4.5 , ilaç kullanmayanların median değeri 4, ilaç kullananların median değerinin ise 3 olarak saptanmış olup, kontrol grubu, ilaç kullanan ve kullanmayanlar arasında depresyon puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). İlaç kullananların depresyon envanterine verdiği cevapların toplam puanlarının kişisel bazda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu izlenmiştir.

Ölçekler arasında yapılan korelasyon analizinde depresyon puanı ile yaşam kalitesinin ölçek toplam skoru (ÖTS) arasında yüksek şekilde negatif yönde korelasyon saptanmış olup ($r=-0.738$, $p<0.001$), çocuklarda depresyona eğilim arttıkça, yaşam kalitesinin kötüye doğru gittiği izlenmiştir. Yine bir başka

değerlendirmede depresyon puanı ile Fiziksel Sağlık Skoru (FSS) arasında orta derecede negatif yönde korelasyon saptanmış olup ($r=-0.545$, $p<0.001$), çocuklarda depresyona eğilim arttıkça, fiziksel sağlık açısından yaşam kalitesinin kötüleştiği görülmüştür. Depresyon puanı ile duygulanım ile ilgili sorunların puanları, başkaları ile ilgili sorunların puanları ve okul ile ilgili sorunların puanlarında da zayıf ve orta derecede korelasyonlar saptanmış olup, bireylerin depresyona eğilimleri arttıkça bu sorunların da onlar üzerindeki etkilerinin daha da görüldüğü sonucu ortaya çıkmıştır. Burdan yapılan çıkarımla hastaların yaşam konforu ne kadar iyi olursa depresyona eğiliminin o kadar azalacağı ve bunun yanında da yaşamının diğer alanlarında da yaşadığı etkilenmeler ve zorluklar ile bir o kadar az karşılaşacağını görüyoruz.

Diğer yandan araştırmamızda başkaları ile ilgili sorunlar ölçek puanı (Sosyal İşlevsellik Skoru) ile yaş ve depresyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü. Diğer faktörler sabit tutulduğunda, depresyon puanının ortalama 1 puan artması, başkaları ile ilgili sorunlar ölçek puanı 1.5 puan azaltmakta, ayrıca çocuğun yaşının 1 yaş daha ilerlemesi başkaları ile ilgili sorunlar ölçek puanı 1.45 puan arttırmaktadır. Yani diğer faktörler kontrol edildiğinde çocukta depresyon eğilimi olması, başkaları ile ilgili sorunları arttırmakta, çocuğun yaşının artması ise başkaları ile ilgili sorunları azaltmaktadır. Çocuk ne kadar depresyona eğilimli olur ve depresif belirtiler sergilerse arkadaşları ve ailesiyle olan sosyal ilişkilerinde de bir o kadar zorluk yaşayacağı buradan bulunacağımız çıkarımdır. Günün büyük kısmını içe kapanık ve çökkün geçirmeleri, keyif verici etkinliklere karşı ilgisiz olmaları, kendine güveninin az olması ve bu sebeplerle gün içinde kendinde aktivitelere karşı yeterli enerjiyi bulamaması ikili ilişkilerinde ve toplumsal yaşantısında çocuğun karşılaştığı en önemli zorluklar olduğu sonucuna varmaktayız.

Çalışmamızda, baba eğitiminin ise, diğer faktörler sabit tutulduğunda, baba eğitimi lise ve dengi olanlar çocukların, baba eğitimi yüksekokul üniversite mezunu olanlara göre duygulanım sorunları ile ilgili ölçek puanlarının (Duygusal İşlevsellik Skoru) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı. Yani; baba eğitimi lise ve dengi olan çocukların duygulanım sorunu puanı baba eğitimi yüksekokul ve üniversite olan çocuklara göre ortalama 13.895 puan daha düşük olduğu görülmüş olup bu bulgu, baba eğitimi yüksekokul ve üniversite olan çocuklarda duygulanım ile ilgili daha az sorun yaşandığını göstermektedir. Bu da

bize ebeveynin eğitilmiş olmasının hem kendisi hem de çocuğu üzerinde ne kadar önemli bir faktör olduğunu işaret etmektedir. Ebeveyn ne kadar eğitilmiş ise çocuğunun gündelik hayatta karşılaştığı öfke, hüznün, korku gelecekte ne olacağı kaygı vb. gibi duygusal durum ve travmalarda ona o derece yardımcı olabileceği, olumlu şekilde onu yönlendirebileceği, iyiyi ve kötüyü, doğruyu ve yanlışını anlatabileceği olasılığı artacağı için çocuğun yaşadığı bu sıkıntılardan sıyrılmaya, uzaklaşma ihtimalinin de bir o kadar artacağı çıkarımında bulunabiliriz.

Okul ile ilgili sorunlar ölçek puanı (Okul İşlevselliği Skoru) ile AAA, depresyon puanı ve baba eğitimi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastladık. Diğer faktörler kontrol edildiğinde, AAA hastası çocuklarda okul sorunları ile ilgili ölçek puanı ortalaması kontrol grubundaki çocuklara göre 6.579 puan daha düşüktür ($\beta_{FMF}=-6.579$, %95 GA: (-12.698; -0.460), $p=0.035$). Yani AAA hastalığı çocuğun okul ile ilgili yaşadığı sorunları arttırmaktadır.

Ayrıca depresyon puanının ortalama 1 puan artması, okul ile ilgili sorunlar ölçek puanını 3.192 puan azalttığı görülmüştür. ($\beta=-3.192$, %95 GA: (-4.089; -2.296), $p<0.001$). Yani diğer faktörler kontrol edildiğinde çocukta depresyon eğilimi olması, okul ile ilgili sorunları arttırmaktadır.

Baba eğitimi lise ve dengi olanlar çocukların, baba eğitimi yüksek okul üniversite mezunu olanlara göre okul sorunları ile ilgili ölçek puanları istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır ($\beta=-13.365$, %95 GA: (-25.230; -1.500), $p=0.028$). Yani; baba eğitimi lise ve dengi olan çocukların duygulanım sorunu puanı baba eğitimi yüksek okul ve üniversite olan çocuklara göre ortalama 13.365 puan daha düşüktür. Bu bulgu baba eğitiminin yüksek olmasının çocuğun okul ile ilgili daha az sorun yaşadığını göstermektedir. Babanın eğitim düzeyi arttıkça okul anlamında çocuğuna daha faydalı olabileceği, okul hayatında, derslerinde onu pozitif yönde destekleyebileceği, okula ve eğitime teşvik anlamında çocuğun arkasında bir nevi itici bir güç olarak durabileceği kanaati ortaya çıkmaktadır.

Psikososyal Sağlık Skoru (PSS) ile depresyon puanı ve baba eğitimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Diğer faktörler sabit tutulduğunda, depresyon puanının ortalama 1 puan artması, Psikososyal Sağlık Skorunu ortalama 2.595 puan azaltmakta olduğu görüldü ($\beta=-2.595$, %95 GA: (-3.103; -2.086),

$p<0.001$). Yani yaş, cinsiyet, AAA gibi faktörler kontrol edildiğinde çocukta depresyon eğilimi olması, psikososyal sağlık durumu ve bu konuda yaşam kalitesini negatif yönde etkilemekte olduğu izlendi.

Baba eğitimi lise ve dengi olanlar çocukların, baba eğitimi yüksek okul üniversite mezunu olanlara göre psikososyal sağlık durumu puanlarının ortalama olarak 8.631 puan daha düşük olduğu saptandı ($\beta=-8.631$, %95 GA: (-15.361; -1.901), $p=0.013$). Ayrıca babaları ilköğretim mezunu olmayan çocukların, baba eğitimi yüksek okul üniversite mezunu olanlara göre psikososyal sağlık durumu puanlarının ortalama olarak 13.571 puan daha düşük olduğu saptandı ($\beta=-13.571$, %95 GA: (-23.091; -4.052), $p=0.006$). Bu bulgu ile baba eğitiminin yüksek olmasının, çocukların psikososyal sağlıklarını ve bu konudaki yaşam kalitelerini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Baba kendini eğitim ve kültürel anlamda ne kadar geliştirirse çocuğunun yaşam kalitesine, konforuna ve toplum içinde ve yaşantısındaki karşılaştığı zorluklarla mücadele edebilme kabiliyetine o derecede katkıda bulunur.

Fiziksel Sağlık Skoru (FSS) ile depresyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastladık. Diğer faktörler sabit tutulduğunda, depresyon puanının ortalama 1 puan artması, Fiziksel Sağlık Skorunu 2.5 puan azaltmaktadır ($\beta=-2.503$, %95 GA: (-3.396; -1.609), $p<0.001$). Yani yaş, cinsiyet, AAA gibi faktörler kontrol edildiğinde çocukta depresyona eğilimin olması, fiziksel aktivite ve sağlık durumunu negatif yönde etkilemektedir. Depresif hallerin baş gösterdiği durumlarda kişi enerji gerektiren çoğu aktivitede kendinde o gereken enerjiyi tam anlamıyla bulamaz, yorgun ve hayattan bıkkın durumda olabilir. Depresif belirtileri ne kadar düzelir, yaşama ne kadar pozitif bakabilirse yaşamının idamesinde, günlük aktivitelerinde de bir o kadar kendini rahat hissedeceği söylenebilir.

Yaşam Kalitesi Ölçek Toplam Skoru (ÖTS) ile depresyon puanı ve baba eğitimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Diğer faktörler sabit tutulduğunda, depresyon puanının ortalama 1 puan artması, yaşam kalitesi ile ilgili ölçek toplam skorunu ortalama 2.572 puan azaltmaktadır ($\beta=-2.572$, %95 GA: (-3.055; -2.089) $p<0.001$). Yani yaş, cinsiyet, AAA gibi faktörler kontrol edildiğinde çocukta depresyon eğilimi olması, sağlık ve aktivite, duygusal sorunlar, başkaları ile ilgili sorunlar ve okul yaşantısındaki sorunlar ile ilgili genel yaşam kalitesi

durumunu olumsuz yönde etkilemekte olduğu görülmüştür. Bu sebeple depresyon ya da depresyona eğilimin yaşam kalitesini bu anlamıyla kötüleştirmekte olduğunu söyleyebiliriz.

Baba eğitimi lise ve dengi olanlar çocukların, baba eğitimi yüksek okul üniversite mezunu olanlara göre yaşam kalitesi ile ilgili ölçek toplam skorlarının ortalama olarak 7.265 puan daha düşük olduğu saptandı ($\beta=-7.265$, %95 GA: (-13.656; -0.875), $p=0.026$). Ayrıca babaları ilköğretim mezunu olmayan çocukların, baba eğitimi yüksek okul üniversite mezunu olanlara göre ölçek toplam skorlarının ortalama olarak 11.074 puan daha düşük olduğu saptandı ($\beta=-11.074$, %95 GA: -20.114; -2.034), $p=0.017$). Yine burada baba eğitiminin çocuğun genel yaşam kalitesi üzerinde ne kadar etkili olduğunu, eğitim düzeyi yüksek olan babanın çocuğunun yaşam kalitesinin daha iyi olduğu anlamı çıkmaktadır.

Allgood-Merten ve arkadaşlarının 1990 yılında “Cinsiyet farklılıkları ve Ergen depresyonu” adlı yaptığı çalışmada kadın ergenlerin daha fazla depresif semptom, öz bilinç, stresli olaylar ve olumsuz beden imajı ile benlik saygısı bildirilmiştir(189). Nolen-Hoeksema ve Girgus’un 1994 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise yine kızlar arasında depresyonun erkeklerden daha yaygın olduğu sonucu çıkmıştır(190). Araştırmamızda da bu sonuçları destekleyici sonuçlar bulunmuştur. Cinsiyetler bazında depresyona eğilim oranlarına da baktığımız çalışmamızda diğer faktörler kontrol edildiğinde, depresyon puanı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Erkek çocukların depresyon puanları, kız çocuklarına göre ortalama olarak 2.181 puan daha düşüktür ($\beta_{\text{erkek}}=-2.181$, %95 GA: (-3.705, -0.657), $p=0.006$). Bunun sonucunda kızların depresyona eğiliminin daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Kişinin benlik saygısı düzeyi yaşamı boyunca kişi açısından büyük önem arz etmektedir. Fiziksel ve psikolojik değişimlerin hızlı şekilde yaşandığı ergenlik döneminde benlik saygısı daha da önemlidir. Kişide oluşan düşük benlik saygısı rahatsızlık verici duygunun yanında, anksiyeteden psikoza kadar değişen psikopatolojik rahatsızlıkların kapısını aralamaktadır. Ergenlik döneminde kimlik duygusu genel olarak gelişir ve kişinin karakteri oturur. Bunun sağlıklı bir şekilde gelişmesinde de benlik saygısının büyük önemi vardır. Benlik saygısı düşük adolesanlarda kimliksel farklılıklara, depresyona, psikosomatik yakınmalara daha sık

şekilde raslanmaktadır(156, 167). Öyle ki benlik saygısı bu derece önemli ve ergenin bedensel ve psikolojik gelişimi ve işlevselliği açısından önemi yıllardır vurgulana gelmiş bir olgudur. Türkiye’de benlik saygısıyla ilgili araştırmalar sosyal fobi, depresyon, stres düzeyi gibi psikopatolojik değişkenlerin benlik saygısını olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir(191). Eğitim başarısı gibi daha bilişsel değişkenlerin ise benlik saygısıyla olumlu yönde ilişkili olduğunu gösterilmiştir(192).

Araştırmamızda ise AAA grubu ile sağlıklı kontrol grubunun arasındaki benlik saygısı düzeyini araştırmış olup kontrol grubunun benlik saygısı median değerinin 0.92, AAA grubunun ise 1 olarak saptandı. Benlik saygısı düzeyinin 0’dan 6’ya doğru gitgide azaldığını bildiğimiz için sağlıklı kontrol grubunun AAA grubuna göre benlik saygısı düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü; ancak bunun her iki grup arasında benlik saygısı puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak şekilde olmadığı görüldü ($p>0.05$). Kronik sorunlar açısından bir diğer kronik bir sorun olan obezite ile benlik saygısı ilişkisinin incelendiği çalışmada Strauss ve arkadaşlarının 1520 çocuk üzerinde yaptığı 4 yıllık bir izlem çalışmasında, 13-14 yaş grubunda benlik saygısının obez erkeklerde ve obez kızlarda anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır(193).

İlaç kullanan ve kullanmayan AAA hastaları arasındaki benlik saygısı düzeyine baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte ilaç kullanan hastalardan bazılarının Rosenberg Benlik Saygısı ölçeğine göre ilaç kullanmayanlara nazaran daha yüksek benlik saygısı puanı aldığı yani benlik saygısı düzeyinin kısmen daha düşük olduğu görüldü.

İstatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte kolşisin tedavisine tam ya da parsiyel yanıt veren kişilerde parsiyel yanıt veren grubun median değeri 1.3, tam yanıt veren grubun median değeri 1 olup; parsiyel yanıt verenlerin tam yanıt verenlere göre daha düşük benlik saygısı düzeyine sahip oldukları görülmektedir. Ancak tam yanıt verenlerin içinde benlik saygısı puanı açısından parsiyel yanıt verenle oranla daha yüksek puan alanların yani benlik saygısı düzeyi daha düşük olanların olduğu saptandı.

Diğer yandan ergenin bazı bilişsel ve davranışsal özellikleri depresyon ile ilişkilidir. Ergenlik depresyonuyla ilişkili olan özelliklerden biri benlik saygısıdır. Bu sebeptendir ki; benlik saygısı ve depresyon arasında da bir bağ bulunmaktadır.

Burwell ve Shirk'in 2006 yılında 110 ergenden oluşan bir örnekleme yaptığı çalışmada benlik saygısı yüksek ergenlerde depresyon olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir(194).

Guillon ve arkadaşları tarafından 2003 yılında psikiyatri ünitesinde yatan ergenlerde ve normal ergen popülasyonundan alınan kontrol grubunda benlik saygısını karşılaştırıldığı çalışmada ise elde edilen bulgular ergenlikte psikiyatrik bir bozukluğun varlığının düşük benlik saygısı ile ilişkili olduğunu göstermiştir(195).

Lewinsohn ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptığı bir diğer çalışmada ise yine yüksek benlik saygısına sahip ergenlerde depresyon olasılığının daha az olduğu görülmüştür(178).

Bizim çalışmamızdaki sonuç da daha önce yapılan bu çalışmaları destekler nitelikteydi. Çalışmamızda benlik saygısı puanı ile depresyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı. Diğer faktörler sabit tutulduğunda, depresyon puanının ortalama 1 puan artış göstermesi, benlik saygısı puanında 0.115 puan artışa neden olmaktadır ($\beta=-0.115$, %95 GA: (0.076; 0.153), $p<0.001$). Yani yaş, cinsiyet, AAA gibi faktörler kontrol edildiğinde çocuk ve ergenlerde depresyona eğilimin olmasının, benlik saygısını olumsuz yönde etkilediği sonucu ortaya çıkmıştır.

Benlik saygısı puanı ile yaşam kalitesiyle ilgili Ölçek Toplam Skoru (ÖTS) arasında orta derecede negatif yönde korelasyon vardır ($r=-0.550$, $p<0.001$). Yani çocuklarda benlik saygısı puanı azalıp bununla bağlantılı olarak benlik saygısı düzeyi arttıkça, ölçek toplam skoru artmakta yani yaşam kalitesi artmaktadır.

Çalışmamız 50 sağlıklı kontrol grubu ve 50 AAA hastası üzerinde yapılmış olup bundan sonraki çalışmalar AAA ülkemizin değişik bölgelerindeki görülme sıklığına göre daha geniş bir örneklem üzerinde olabilir. Depresyon açısından farklı ölçeklerle AAA hastaları araştırılabilir. Çalışmamıza aldığımız çocuklarda kız ve erkek sayıları arasında anlamlı fark olması nedeniyle, her ne kadar istatistik aşamasında cinsiyet kontrol edilse de bundan sonra yapılması planlanan çalışmalarda cinsiyetler sayı olarak birbirine yakın ve homojen şekilde gruba dahil edilebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hasta ve sağlıklı grup arasında demografik veriler içinde cinsiyet dışında anlamlı fark saptanan veri yoktu.

AAA hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre yaşam kalitesi ölçeğinde okul ile ilgili alt ölçekte daha fazla sorun ile karşılaştığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde tespit edildi.

İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte AAA hastalarında kolşisin kullanımının sağlıklı ilgili yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediğini, duygulanım ile ilgili sorunlara ilaç kullanmayan hastalarda, ilaç kullananlara nazaran daha fazla rastlandığını, sadece AAA hastalarını kolşisin kullanan ve kullanmayan olarak incelediğimizde ise kolşisin kullananların yaşam kalitesinin kolşisin kullanmayanlara nazaran daha iyi olduğunu; yani ilaç kullanımının yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyebileceğini, fiziksel sağlık skoru açısından kolşisin tedavisine tam yanıt alanların yaşam kalitesinin, parsiyel yanıt alanlara göre daha yüksek olduğunu gözlemledik.

Kontrol grubu ile AAA grupları arasında depresyon puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte AAA grubundaki kişilerin kişisel bazda depresyona eğilim puanlarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Kontrol grubu, kolşisin kullanan ve kullanmayanlar arasında depresyon puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İlaç kullananların depresyon envanterine verdiği cevapların toplam puanlarının kişisel bazda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu bulgu da AAA hastalarının depresyona eğilimlerinin artmış olabileceğini göstermiştir.

Çocuklarda depresyona eğilim arttıkça, yaşam kalitesi yanında fiziksel sağlık durumunun da istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde etkilendiği görülmüştür.

Çocukların depresyona eğilimleri arttıkça ÇİYKÖ alt ölçeklerinde bahsedilen sorunların da onlar üzerindeki etkilerinin daha fazla görüldüğü, yani yaşam kalitesinin depresyona eğilimi daha az olan ya da depresyona eğilimi olmayanlara göre daha kötü olduğu istatistiksel olarak anlamlı sonucu ortaya çıkmıştır.

Çocukta depresyon eğilimi olması, başkaları ile ilgili sorunları arttırmakta, çocuğun yaşının artması ise başkaları ile ilgili sorunları azaltmaktadır.

Baba eğitimi yüksek okul ve üniversite olan, yani eğitim açısından yüksek bir ebeveynin çocuğu olan çocukların duygulanım ve okul ile ilgili daha az sorun yaşadığını ve çocukların psikososyal sağlıklarını ve bu konudaki yaşam kalitelerini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Çalışma, eğitim düzeyi yüksek olan babanın çocuğunun yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu ortaya koymuştur.

AAA hastalığının çocuğun okul ile ilgili yaşadığı sorunları arttırması yanında depresyona eğiliminin olması da yine, okul ile ilgili sorunları anlamlı olarak arttırdığı tespit edildi.

Çocukta depresyon eğilimi olması, psikososyal sağlık durumu ve bu konuda yaşam kalitesini negatif yönde etkilemekte olduğu izlendi.

Depresyon puanı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmakla birlikte erkek çocukların depresyon puanlarının, kız çocuklarına göre ortalama olarak daha düşük olup kızların depresyona eğiliminin daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Benlik saygısı açısından da sağlıklı kontrol grubunun AAA grubuna göre benlik saygısı düzeyinin daha yüksek olduğu saptandı; ancak bunun her iki grup arasında benlik saygısı puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak şekilde olmadığı görüldü.

İlaç kullanan hastalardan bazılarının Rosenberg Benlik Saygısı ölçeğine göre ilaç kullanmayanlara nazaran daha yüksek benlik saygısı puanı aldığı; yani benlik saygısı düzeyinin kısmen daha düşük olduğu görüldü bununla birlikte ilaç kullanan ve kullanmayan AAA hastaları arasındaki benlik saygısı düzeyine baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Kolşisin tedavisine istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte parsiyel yanıt verenlerin tam yanıt verenlere göre daha düşük benlik saygısı düzeyine sahip oldukları anlaşıldı. Son olarak da araştırmamızda çocuk ve ergenlerde depresyona eğilimin olmasının, benlik saygısını olumsuz yönde etkilediği görülmüştür; ancak istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır.

Benlik saygısı çocukluk deneyimlerinin bir sonucu olarak gelişir ve gelişimi tüm yaşam boyu devam eder. Ancak ergenlik döneminde benlik saygısı hızlı dalgalanmalara ve değişimlere maruz kalır. Ergenleri muayene ederken ve tedavi ederken bu boyuta muhtemelen daha fazla dikkat gösterilebilir ve ergenin kendisi

hakkındaki görüşü klinik bağlamda daha dikkate alınarak çalışma yapılabilir. Birkaç yıl sonra aynı konuların tekrar denenmesi, özgüvenin zaman içindeki stabilitesini ve ergenlik kargaşasından ve klinik durumdan etkilenme derecesini değerlendirmek için faydalı olabilir.

Yaşam kalitesi anlamında ülkemiz toplumuna daha da uygun, toplumumuzun daha çok rahatsız olduğu konuları kapsayıcı yeni yaşam kalitesi ölçekleri geliştirilip, polikliniklerde bu tarz ölçekler uygulanarak yeni çalışmaların ve bulguların yolu açılabilir.

Ergenlerde depresyon ve depresyona eğilimin, hayatımızda önemli bir geçiş dönemi olan adölesan dönem ile iç içe olması depresyonun tespiti açısından çok önemlidir. Çalışmamızın da ana amaçlarından biri olan AAA hastalarında depresyon taraması sonucunda hastaların az da olsa depresyona daha meyilli oldukları görülmüş olup, bundan sonra sağlık hizmetlerinde, günlük yaşamlarını sınırlayan uzun süreli kronik bir hastalığı olan kişilerin psikolojik iyilik hallerine daha fazla dikkat edilmeli, daha iyi araştırılmalı ve gerektiğinde Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümüne yönlendirilerek topluma kazandırılmaya çalışılmalıdır.

Yaptığımız bu çalışmanın literatüre bu bakımdan katkı sağlayacağı ve yeni çalışmaların kapısını aralayacağı inancındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Ekinci RMK, Balci S, Akay E, Turgor G, Dogruel D, Altintas DU, et al. Frequency of functional gastrointestinal disorders in children with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2019;38(3):921-6.
2. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2019;48(1 Pt 2):e61-e76.
3. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics*. 2001;9(7):473.
4. Coker I, Colak A, Yolcu I, Türkön H, Nalbantoglu S. MEFV gene mutation spectrum in familial Mediterranean fever (FMF). *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2011;70(6):511.
5. DÜZOVA A, ÖZEN S. Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2006;2(8):12-20.
6. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*. 2009;48(4):395-8.
7. Ben-Chetrit E, Levy M, editors. *Colchicine: 1998 update. Seminars in arthritis and rheumatism*; 1998: Elsevier.
8. Isaacs D, Sewell JR. Children with chronic conditions. *The Medical Journal of Australia*. 2003;179(5):235-6.
9. Makay B, Unsal E, Arslan N, Varni J. Pediatric rheumatology-Health-related quality of life of school-age children with familial Mediterranean fever. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2009;27(2):S96.
10. Chapman DP, Perry GS, Strine TW. PEER REVIEWED: The vital link between chronic disease and depressive disorders. *Preventing chronic disease*. 2005;2(1).
11. Crocker J, Major B. Social stigma and self-esteem: The self-protective properties of stigma. *Psychological review*. 1989;96(4):608.
12. Harter S. Processes underlying the construction, maintenance and enhancement of the self-concept in children. *Psychological perspectives on the self*. 1986;3:136-82.
13. Rosenberg M. Self-concept from middle childhood through adolescence. *Psychological perspectives on the self*. 1986;3.
14. Consortium IF. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797-807.
15. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*. 1967;43(2):227-53.
16. Majeed H, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *European journal of pediatrics*. 1989;148(7):636-41.
17. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Annals of internal medicine*. 1945;23(1):1-21.
18. Turkish F. Familial mediterranean fever (FMF) in Turkey. *Medicine*. 2005;84(1):1-11.

19. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*. 1958;102(1):50-71.
20. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow Jr JE, Prosen L, Dean M, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(23):1509-13.
21. Onen F. Familial mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2006;26(6):489-96.
22. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, De Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*. 2009;76(3):227-33.
23. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2003;18(9):853-9.
24. Çobankara V, Balkarlı A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2011(2):86-98.
25. Kastner DL. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hospital practice*. 1998;33(4):131-58.
26. CATTAN D, DELPECH M. Fièvre méditerranéenne familiale (maladie périodique). *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*. 1996;3(5):369-76.
27. Marek-Yagel D, Bar-Joseph I, Pras E, Berkun Y. Is E148Q a benign polymorphism or a disease-causing mutation? *The Journal of rheumatology*. 2009;36(10):2372-.
28. Yalçinkaya F, Cakar N, Mısırlıoğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype–phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology*. 2000;39(1):67-72.
29. Zamani AG, Acar A, Yildirim MS. Spectrum of mutations in the familial Mediterranean fever gene (MEFV) in Turkish patients of the Central Anatolia region: a comparison of two mutation detection system. *Genetics and molecular research : GMR*. 2013;12(4):5152-9.
30. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever *Arthritis Rheum* 1997 40. N.
31. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood*. 2001;98(3):851-9.
32. Özel A, Demirtürk L, Yazgan Y, Avşar K, Günay A, Gürbüz A, et al. Familial Mediterranean fever A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Digestive and Liver Disease*. 2000;32(6):504-9.
33. Tunca M, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management. *Clinical and experimental Rheumatology*. 2003;21(4; SUPP/30):S49-S52.
34. Richards N, Schaner P, Diaz A, Stuckey J, Shelden E, Wadhwa A, et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(42):39320-9.
35. Tidow N, Chen X, Müller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel-Ghodsian N, et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood*. 2000;95(4):1451-5.

36. Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF- κ B through its N-terminal fragment. *Blood*. 2008;112(5):1794-803.
37. Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, Merla G, Cairo S, Luzi L, et al. The tripartite motif family identifies cell compartments. *The EMBO journal*. 2001;20(9):2140-51.
38. Grandemange S, Aksentijevich I, Jeru I, Gul A, Touitou I. The regulation of MEFV expression and its role in health and familial Mediterranean fever. *Genes and immunity*. 2011;12(7):497.
39. Baskin E, Saatci U. Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews*. 2006;2(1):101-8.
40. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz M, Taslipinar A, Akinci S, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- α level in familial Mediterranean fever patients. *Clinical rheumatology*. 2003;22(2):99-101.
41. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *The Lancet*. 1999;353(9162):1415.
42. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002;61(1):79-81.
43. Drenth P, Poland D, van het Hof B, Livneh A, van Dijk W. Acute and chronic inflammation in FMF attacks and evidence for acute phase reaction in MEFV heterozygotes. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:13-2.
44. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(5):287-90.
45. Direskeneli H, Ozdoğan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1999;26(9):1983-6.
46. Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: the retention-leakage hypothesis. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 1989;43(10):763-9.
47. Haghghat M, Derakhshan A, Karamifar H. Familial Mediterranean Fever. 2006.
48. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*. 2006;41(1):9-17.
49. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med*. 2007;65(9):318-24.
50. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*. 1998;77(4):268-97.
51. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdoğan H, Kasapçopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005;84(1):1-11.
52. Melikoğlu M, Özdoğan H, Korkmaz C, Kasapçopur Ö, Arısoy N, Akkuş S. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(11):910-3.

53. Kogan A, Shinar Y, Lidar M, Revivo A, Langevitz P, Padeh S, et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *American journal of medical genetics*. 2001;102(3):272-6.
54. Hentgen V, Stojanovic KS, Grateau G, Amselem S, Jeru I. FMF in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Pediatric Rheumatology*. 2011;9(S1):P17.
55. Üstebay S, Üstebay DÜ, Yılmaz Y. Ailevi Akdeniz Ateşi. *Journal of Academic Research in Medicine*. 2015;5(3).
56. Simon A, van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean fever—a not so unusual cause of abdominal pain. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2005;19(2):199-213.
57. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E, editors. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever—are they more frequent? *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2007: Elsevier.
58. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatric Clinics*. 2005;52(2):577-609.
59. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH, editors. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1992: Elsevier.
60. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *The Journal of rheumatology Supplement*. 1992;35:1.
61. Özalp D, Yılmaz Ö, Söğüt A, Yüksel H. Ailevi Akdeniz Ateşi ile birliktelik gösteren Juvenil Ankilozan Spondilitli bir olgu. *Dicle Tıp Dergisi*. 2010;37(4):397-400.
62. Koopman WJ, Moreland LW. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
63. İnce E, Çakar N, Tekin M, Kendirli T, Özkaya N, Akar N, et al. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2002;21(6):213-7.
64. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1997;24(2):323-7.
65. Henckes M, Roskams T, Vanneste S, Damme BV, Vanrenterghem Y. Polyarteritis nodosa type vasculitis in a patient with familial Mediterranean fever treated with cyclosporin A. *Transplant international*. 1994;7(4):292-6.
66. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(5):658-61.
67. ÖZÇAKAR ZB, Yalcinkaya F, ÇAKAR N, Acar B, Kasapcopur O, ÜGÜTEN D, et al. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(12):2427-9.
68. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(9):1708-9.
69. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC medical genetics*. 2004;5(1):4.

70. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Linveh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM: An International Journal of Medicine*. 1997;90(10):643-7.
71. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O, et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatology international*. 2005;25(6):442-6.
72. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M, editors. Seronegative spondyloarthritis in familial Mediterranean fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1997: Elsevier.
73. Majeed H, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1990;75(3):607-16.
74. Majeed HA, Al-Qudah AK, Qubain H, Shahin HM, editors. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2000: Elsevier.
75. Ekinci Z. Musculoskeletal Symptoms in Familial Mediterranean Fever.
76. Schapira D, Ludatscher R, Nahir M, Lorber M, Scharf Y. Severe myalgia in familial Mediterranean fever: clinical and ultrastructural aspects. *Annals of the rheumatic diseases*. 1988;47(1):80-3.
77. Rubinow A, Koff RS, Cohen AS. Severe intrahepatic cholestasis in primary amyloidosis: a report of four cases and a review of the literature. *The American journal of medicine*. 1978;64(6):937-46.
78. Gastineau D, Gertz M, Daniels T, Kyle R, Bowie E. Inhibitor of the thrombin time in systemic amyloidosis: a common coagulation abnormality. *Blood*. 1991;77(12):2637-40.
79. Glenner GG. Factor X deficiency and systemic amyloidosis. *Mass Medical Soc*; 1977.
80. Kalyoncu U, Eker A, Oguz KK, Kurne A, Kalan I, Topcuoglu AM, et al. Familial Mediterranean fever and central nervous system involvement: a case series. *Medicine*. 2010;89(2):75-84.
81. Gökalp HZ, Başkaya MK, Aydin V. Pseudotumor cerebri with familial Mediterranean fever. *Clinical neurology and neurosurgery*. 1992;94(3):261-3.
82. Schwabe AD, Monroe JB. Meningitis in familial Mediterranean fever. *The American journal of medicine*. 1988;85(5):715-7.
83. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *British journal of surgery*. 1994;81(6):894-6.
84. Pasa Sr, Altintas A, Devecioglu Bl, Cil Tmn, Danis R, Isi Hl, et al. Familial Mediterranean fever gene mutations in the Southeastern region of Turkey and their phenotypical features. *Amyloid*. 2008;15(1):49-53.
85. Majeed H, Ghandour K, Shahin H. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatric surgery international*. 2000;16(1-2):72-4.
86. Kivity S, Danilesko I, Ben-Zvi I, Gilburd B, Kukuy OL, Rahamimov R, et al. Serum amyloid A levels in kidney-transplanted patients with familial Mediterranean fever-amyloidosis. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2011;13(4):202-5.
87. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Current opinion in rheumatology*. 2005;17(5):586-99.

88. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, Grandemange S, Hoffman H, Manna R, et al. Autoinflammatory syndromes. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006;24(1):S79.
89. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *European Journal of Human Genetics*. 1999;7(3):287.
90. Livneh A, Shtrasburg S, Langevitz P. Regression of nephrotic syndrome in amyloidosis of familial mediterranean fever following colchicine treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 2000;15(10):1713.
91. DEMİR AD. ÇOCUKLUK ÇAĞI AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİN BELİRLENMESİ VE BU ÖZELLİKLERLE SIK GÖRÜLEN MUTASYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN ARAŞTIRILMASI.
92. Gang N, Drenth J, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, Pras M, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(4):890-7.
93. ÖÖRÜN E, YALÇINKAYA F, Özkaya N, Nejat A, Gökçe H. Ailevi ASkdeniz Ateşi (FMF) Hastalığında Akut Faz Yanıtı İle Tümör Nekrozis Faktör-İnterlökin-8 ve İnterlökin-6 Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*.55(02).
94. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet (London, England)*. 1998;351(9103):659-64.
95. Shiohara M, Taniguchi S, Masumoto J, Yasui K, Koike K, Komiyama A, et al. ASC, which is composed of a PYD and a CARD, is up-regulated by inflammation and apoptosis in human neutrophils. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;293(5):1314-8.
96. Erken E, Güneşçar R, Ozbek S, Konca K. Serum soluble interleukin-2 receptor levels in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(11):852-5.
97. Localization of the familial Mediterranean fever gene (FMF) to a 250-kb interval in non-Ashkenazi Jewish founder haplotypes. *The French FMF Consortium. American journal of human genetics*. 1996;59(3):603-12.
98. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2000;14(3):477-98.
99. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *ASH Education Program Book*. 2005;2005(1):74-81.
100. Mitroulis I, Papadopoulos V, Konstantinidis T, Ritis K. Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient. *Neth J Med*. 2008;66(11):489-91.
101. Goldfinger S. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1972;287(25):1302-.
102. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972;5(1).
103. 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. *Biochemical pharmacology*. 1997;53(1):111-6.

104. Ben-Chetrit E, Levy M. Does the lack of the P-glycoprotein efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Medical hypotheses*. 1998;51(5):377-80.

105. Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Scherrmann JM. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1996;36(10):874-83.

106. Schwabe AD, Terasaki PI, Barnett EV, Territo MC, Klinenberg JR, Peters RS. Familial Mediterranean fever: recent advances in pathogenesis and management. *Western Journal of Medicine*. 1977;127(1):15.

107. Bauer EA, Valle K-J. Colchicine-induced modulation of collagenase in human skin fibroblast cultures. I. Stimulation of enzyme synthesis in normal cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 1982;79(6):398-402.

108. Kiraz S, Ertenli I, Arici M, Calgüneri M, Haznedaroglu I, Celik I, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clinical and experimental rheumatology*. 1998;16(6):721-4.

109. Saatci U, Bakaloglu A, Ozen S, Besbas N. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatrica*. 1993;82(8):705-6.

110. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1991;34(8):973-7.

111. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474-e83.

112. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(16):1001-5.

113. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(4):644-51.

114. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Annals of internal medicine*. 1992;116(5):426-.

115. Cakar N, Yalcinkaya F, Ozkaya N, Tekin M, Akar N, Koçak H, et al. Familial Mediterranean fever (FMF)-associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2001;19(5; SUPP/24):S-63.

116. Ozturk M, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat A, Guz G, Furst D, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S77-86.

117. Özen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(3):516-8.

118. Hacıhamdioglu DO, Ozen S. Canakinumab induces remission in a patient with resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatology*. 2012;51(6):1041-.

119. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(6):1142-6.

120. Jayaprakash V, Ansell G, Galler D. Colchicine overdose: the devil is in the detail. *The New Zealand Medical Journal (Online)*. 2007;120(1248).
121. Varughese G, Varghese A, Tahrani A. Colchicine: time to rethink. *The New Zealand Medical Journal (Online)*. 2007;120(1249).
122. Batu ED, Arici ZS, Bilginer Y, Özen S. Current therapeutic options for managing familial Mediterranean fever. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2015;3(9):1063-73.
123. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(12):2594.
124. Fradkin A, Yahav J, Zemer D, Jonas A. Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Israel journal of medical sciences*. 1995;31(10):616-20.
125. Chaudoreille M, Peyrot V, Braquer D, Codaccioni F, Crevat A. Qualitative study of the interaction mechanism of estrogenic drugs with tubulin. *Biochemical pharmacology*. 1991;41(5):685-93.
126. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(2):994-1002.
127. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(10):916-9.
128. Ditkoff EC, Sauer MV. Successful pregnancy in a familial Mediterranean fever patient following assisted reproduction. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1996;13(8):684-5.
129. Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2003;108(2):171-6.
130. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis care & research*. 2010;62(2):143-8.
131. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, Avgil-Tsadok M, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(2):144. e1-. e6.
132. Maxwell M, Muthu P, Pritty P. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review. *Emergency Medicine Journal*. 2002;19(3):265-6.
133. Murray S, Kramlinger K, McMichean J, Mohr D, editors. *Acute toxicity after excessive ingestion of colchicine*. Mayo Clinic Proceedings; 1983.
134. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *New England journal of medicine*. 1996;334(13):835-40.
135. Harding L. Children's quality of life assessments: a review of generic and health related quality of life measures completed by children and adolescents. *Clinical Psychology & Psychotherapy: An International Journal of Theory & Practice*. 2001;8(2):79-96.
136. Jenney ME, Campbell S. Measuring quality of life. *Archives of disease in childhood*. 1997;77(4):347-50.
137. Carr AJ, Gibson B, Robinson PG. Is quality of life determined by expectations or experience? *Bmj*. 2001;322(7296):1240-3.

138. Eser E. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin kavramsal temeli ve ölçümü. Sağlıkta Birikim Dergisi. 2006;1:1-5.
139. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. World health forum. 1996;17(4):354-6.
140. Fidan D, Ünal B, Demiral Y. Sağlığa ilişkin yaşam kalitesi kavramı ve ölçüm yöntemleri. Sağlık ve Toplum. 2003;13(3):3-8.
141. Eser SY, Fidaner H, Fidaner C, Elbi H, Eser E, Göker E. Yaşam kalitesinin ölçülmesi. WHOQOL-100 ve WHOQOL-Bref 3P dergisi. 1999;7(2):5-13.
142. Memik NC, Ağaoğlu B, Coşkun A, Üneri O, Karakaya I. Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin 13-18 yaş ergen formunun geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi. 2007;18(4):353-63.
143. Fidan T, Ertekin V, Sürücü İ. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan çocuk ve ergenlerin psikiyatrik yönleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg. 2011;54:204-10.
144. Tietze A. Tarihi ve etimolojik Türkiye Türkçesi lugatı: Verlag der Österr. Akad. der Wiss.; 2009.
145. Berrios GE. Melancholia and depression during the 19th century: a conceptual history. The British Journal of Psychiatry. 1988;153(3):298-304.
146. Yüksel N. Bilişsel İşlevleri Yönünden Normallerle Depresif Hastaların Karşılaştırılması. Psikoloji Dergisi. 1984;5(117):14-5.
147. Haefly M. Focus on Depression. Basel s. 1990:4-11.
148. Şenol S, Karacan E, Şener Ş. Çocuklarda ve ergenlerde depresyon. A Ekşi (Ed), Ben Hasta Değilim Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarının Psikososyal Yönü İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 1999:335-43.
149. Hamburg DA, Takanishi R. Preparing for life: The critical transition of adolescence. American Psychologist. 1989;44(5):825.
150. Masten AS. Ordinary magic: Resilience processes in development. American psychologist. 2001;56(3):227.
151. Kim Y-H. Correlation of mental health problems with psychological constructs in adolescence: Final results from a 2-year study. International Journal of Nursing Studies. 2003;40(2):115-24.
152. Collishaw S, Maughan B, Goodman R, Pickles A. Time trends in adolescent mental health. Journal of Child Psychology and psychiatry. 2004;45(8):1350-62.
153. Azevedo GPGdC, Friche AA dL, Lemos SMA. Quality of life and self-perception of health of patients from an Outpatient Clinic of Speech-Language Pathology. Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia. 2012;17(2):119-27.
154. Damon W, Hart D. Self-understanding and its role in social and moral development. 1992.
155. Kohut H. The analysis of the self, New York (International Universities Press) 1971. 1971.
156. Çuhadaroğlu F. Adolesanlarda benlik saygısı. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara. 1986.
157. Adams JF. Ergenliği anlamak [Understanding adolescence]. Yay Haz Bekir Onur) Ankara: İmge Yayınevi. 1995.
158. Cotton N. A Developmental Model of Self-Esteem Regulation: Part I. Hather Leigh company, Long Island City, New York, NJ. 1985.
159. Jersild A. Gençlik psikolojisi (N. Özgür çevirisi). İstanbul, Eko Matbaası. 1963.

160. Rosenberg M. Society and the adolescent self-image: Princeton university press; 2015.
161. Kohut H. The Restoration of the Self. New York (International Universities Press) 1977. 1977.
162. Özkan İ. Benlik saygısını etkileyen etkenler. Düşünen Adam. 1994;7(3):4-9.
163. Blyth DA, Traeger CM. The self-concept and self-esteem of early adolescents. Theory Into Practice. 1983;22(2):91-7.
164. Erikson EH. Identity and the life cycle: Selected papers. 1959.
165. Erikson EH. Identity youth and crisis, New York (WW Norton) 1968. 1968.
166. Mann MM, Hosman CM, Schaalma HP, De Vries NK. Self-esteem in a broad-spectrum approach for mental health promotion. Health education research. 2004;19(4):357-72.
167. Offer D, Ostrov E, Howard KI. The self-image of normal adolescents. New directions for mental health services. 1984.
168. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL™: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Medical care. 1999;126-39.
169. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. Medical care. 2001;39(8):800-12.
170. Salcedo S, Chen Y-L, Youngstrom EA, Fristad MA, Gadow KD, Horwitz SM, et al. Diagnostic efficiency of the child and adolescent symptom inventory (CASI-4R) depression subscale for identifying youth mood disorders. Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology. 2018;47(5):832-46.
171. Buskila D, Zaks N, Neumann L, Livneh A, Greenberg S, Pras M, et al. Quality of life of patients with familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol. 1997;15(4):355-60.
172. Flanagan JC. A research approach to improving our quality of life. American psychologist. 1978;33(2):138.
173. Giese A, Kurucay M, Kilic L, Örnek A, Şendur SN, Lainka E, et al. Quality of life in adult patients with familial Mediterranean fever living in Germany or Turkey compared to healthy subjects: a study evaluating the effect of disease severity and country of residence. Rheumatology international. 2013;33(7):1713-9.
174. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell K. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. Quality of life Research. 2004;13(2):299-310.
175. Durualp E, Kara FN, YILMAZ V, ALABEYOĞLU K. Kronik hastalığı olan ve olmayan çocukların ve ebeveynlerinin görüşlerine göre yaşam kalitelerinin karşılaştırılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2010;63(02):55-63.
176. Dopheide JA. Recognizing and treating depression in children and adolescents. American journal of health-system pharmacy. 2006;63(3):233-43.
177. Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR, Klein DN, Gotlib IH. Natural course of adolescent major depressive disorder in a community sample: predictors of recurrence in young adults. American Journal of Psychiatry. 2000;157(10):1584-91.
178. Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR. Major depressive disorder in older adolescents: prevalence, risk factors, and clinical implications. Clinical psychology review. 1998;18(7):765-94.

179. Eskin M, Ertekin K, Dereboy C, Demirkiran F. Risk factors for and protective factors against adolescent suicidal behavior in Turkey. *Crisis*. 2007;28(3):131-9.
180. Grøholt B, Ekeberg Ø, Wichstrøm L, Haldorsen T. Young suicide attempters: a comparison between a clinical and an epidemiological sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;39(7):868-75.
181. Çuhadaroğlu F, Sonuvar B. Adolesanlarda depresyon. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1992;29:145-50.
182. Eskin M. Ergen ruh sağlığı sorunları ve intihar davranışıyla ilişkileri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2000;3(4):228-34.
183. Er M. Çocuk, hastalık, anne-babalar ve kardeşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006;49(2):155-68.
184. Seigel WM, Golden NH, Gough JW, Lashley MS, Sacker IM. Depression, self-esteem, and life events in adolescents with chronic diseases. *Journal of Adolescent Health Care*. 1990;11(6):501-4.
185. Mollaoğlu M. Kronik hastalıklarda yaşam kalitesi ve hemşirelik. 2. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Kongresi (Kongre Kitabı) İzmir. 2007:5-7.
186. Aro H, Huurre T. The psychosocial well-being of Finnish adolescents with visual impairments versus those with chronic conditions and those with no disabilities. *Journal of Visual Impairment & Blindness (JVIB)*. 2000;94(10).
187. Huurre T, Aro H. Long-term psychosocial effects of persistent chronic illness. *European child & adolescent psychiatry*. 2002;11(2):85-91.
188. Cadman D, Boyle M, Szatmari P, Offord DR. Chronic illness, disability, and mental and social well-being: findings of the Ontario Child Health Study. *Pediatrics*. 1987;79(5):805-13.
189. Allgood-Merten B, Lewinsohn PM, Hops H. Sex differences and adolescent depression. *Journal of abnormal psychology*. 1990;99(1):55.
190. Nolen-Hoeksema S, Girgus JS. The emergence of gender differences in depression during adolescence. *Psychological bulletin*. 1994;115(3):424.
191. Arıcioğulları Z, Altındağ A, Özbulut Ö, Özen Ş, Sır A. Ortaöğretim öğrencilerinde sosyal fobi ve benlik saygısı arasındaki ilişki ve bunları etkileyen faktörler. *Tıpta uzmanlık tezi Dicle Üniversitesi*. 2001.
192. ALKIN T. Benlik saygısı ve ana-baba tutumları. 1992.
193. Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics*. 2000;105(1):e15.
194. Burwell RA, Shirk SR. Self Processes in adolescent depression: The role of self-worth contingencies. *Journal of Research on Adolescence*. 2006;16(3):479-90.
195. Guillon M, Crocq M-A, Bailey P. The relationship between self-esteem and psychiatric disorders in adolescents. *European Psychiatry*. 2003;18(2):59-62.

8. EKLER

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ FORMU (Ek-1)

Ad Soyad:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Bir sonraki sayfada senin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin senin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirt.

Eğer senin için hiç bir zaman sorun değilse	0
Eğer senin için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer senin için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer senin için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer senin için hemen her zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler sizin için ne kadar sorun yarattı?

Sağlığım ve aktivitelerim ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir	0	1	2	3	4
2. Koşmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
7. Bir yerim acır ya da ağrır	0	1	2	3	4
8. Enerjim azdır	0	1	2	3	4

Duygularıyla ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissedirim	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4

Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşarım	0	1	2	3	4
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler	0	1	2	3	4
3. Yaşıtlarım benimle alay eder	0	1	2	3	4
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam	0	1	2	3	4
5. Yaşıtlarıma ayak uydurmakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unuturum	0	1	2	3	4
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim	0	1	2	3	4
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4



ÇOCUK VE ERGENLERDE DEPRESYON TARAMA ENVANTERİ (Ek-2)

BU KİŞİNİN AŞAĞIDAKİ BELİRTİLERİ BİRKAÇ GÜN SÜREYLE YAŞADIĞI DÖNEMLER OLDU MU?

1-Günün büyük kısmında çökkündür (Depresiftir.)

a) Hiçbir zaman b) Bazen c) Sık d) Çok sık

2- Keyif verici etkinliklere karşı ilgisizdir.(ya da bunlardan zevk almaz.)

a) Hiçbir zaman b) Bazen c) Sık d) Çok sık

3- Ölümden ve intihardan söz eder.

a) Hiçbir zaman b) Bazen c) Sık d) Çok sık

4-Kendisini değersiz ya da suçlu hisseder.

a) Hiçbir zaman b) Bazen c) Sık d) Çok sık

5-Enerjisi azdır ya da kendisini nedensiz yere yorgun hisseder.

a) Hiçbir zaman b) Bazen c) Sık d) Çok sık

6-Kendine güveni azdır veya kendini küçük görür.

a) Hiçbir zaman b) Bazen c) Sık d) Çok sık

7-Hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi hisseder.

a) Hiçbir zaman b) Bazen c) Sık d) Çok sık

ROSENBERG BENLİK SAYGISI ÖLÇEĞİ (Ek-3)

1. Kendimi en az diğer insanlar kadar değerli buluyorum.
a. ÇOK DOĞRU b. DOĞRU c. YANLIŞ d. ÇOK YANLIŞ
2. Bazı olumlu özelliklerim olduğunu düşünüyorum.
a. ÇOK DOĞRU b. DOĞRU c. YANLIŞ d. ÇOK YANLIŞ
3. Genelde kendimi başarısız bir kişi olarak görme eğilimindeyim.
a. ÇOK DOĞRU b. DOĞRU c. YANLIŞ d. ÇOK YANLIŞ
4. Ben de diğer insanların birçoğunun yapabildiği kadar birşeyler yapabilirim.
a. ÇOK DOĞRU b. DOĞRU c. YANLIŞ d. ÇOK YANLIŞ
5. Kendimde gurur duyacak fazla birşey bulamıyorum.
a. ÇOK DOĞRU b. DOĞRU c. YANLIŞ d. ÇOK YANLIŞ
6. Kendime karşı olumlu bir tutum içindeyim.
a. ÇOK DOĞRU b. DOĞRU c. YANLIŞ d. ÇOK YANLIŞ
7. Genel olarak kendimden memnunum.
a. ÇOK DOĞRU b. DOĞRU c. YANLIŞ d. ÇOK YANLIŞ
8. Kendime karşı daha fazla saygı duyabilmeyi isterdim.
a. ÇOK DOĞRU b. DOĞRU c. YANLIŞ d. ÇOK YANLIŞ
9. Bazen kesinlikle kendimin bir işe yaramadığını düşünüyorum.
a. ÇOK DOĞRU b. DOĞRU c. YANLIŞ d. ÇOK YANLIŞ
10. Bazen kendimin hiç de yeterli bir insan olmadığımı düşünüyorum.
a. ÇOK DOĞRU b. DOĞRU c. YANLIŞ d. ÇOK YANLIŞ