T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞINDA ‘HUZURSUZ BACAK SENDROMU’ VE ‘BÜYÜME AĞRISI’ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

DR. AYLA KAÇAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞINDA ‘HUZURSUZ BACAK SENDROMU’ VE ‘BÜYÜME AĞRISI’ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

DR. AYLA KAÇAR

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ŞEVKET ERBİL ÜNSAL

UZMANLIK TEZİ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **I**
TABLO DİZİNİ ..... **III**
KISALTMALAR ..... **IV**
TEŞEKKÜR ..... **VI**
ÖZET **1**
SUMMARY **3**
1.GİRİŞ VE AMAÇ **5**
2.GENEL BİLGİLER **7**
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi **7**
2.1.1 Tanım 7
2.1.2 Epidemiyoloji 7
2.1.3 Genetik 7
2.1.4 Patogenez 8
2.1.5 Klinik Bulgular 10
2.1.6 Laboratuar Bulguları 14
2.1.7 Tanı 15
2.1.8 Hastalık ağırlık skorlaması 18
2.1.9 Ayırıcı tanı 19
2.1.10 Amiloidoz 19
2.1.11 Tedavi 21
2.2 Huzursuz Bacak Sendromu **22**
2.2.1 Tanım 22
2.2.2 Epidemiyoloji 23
2.2.3 Patofizyoloji 23
2.2.4 Klinik Formlar 24
2.2.5 Tanı 24
2.3 Büyüme Ağrısı **26**
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER **28**
3.1 Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi **28**
3.2 Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKO) **29**
3.3 İstatistik analiz **30**
4. BULGULAR **31**
4.1. DEMOGRAFİK VERİLERİN SUNULMASI **31**
4.2. GRUP KARŞILAŞTIRMALARI **33**
TARTIŞMA **40**
SONUÇLAR: **44**
KAYNAKLAR **46**

Ek 1: OLGU KAYIT FORMU (HASTA) 57
Ek 2: ÇOCUK UYKU ALIŞKANLIKLARI ANKETİ..... 59
EK 3: ÇİYKO (2-4 YAŞ) (EBEVEYN FORMU)..... 61
EK 4: ÇİYKO (5-7 YAŞ) (EBEVEYN FORMU)..... 63
EK 5: ÇİYKO (8-12 YAŞ) (EBEVEYN FORMU)..... 65
EK 6: ÇİYKO (8-12 YAŞ) (ÇOCUK FORMU)..... 67
EK 7: ÇİYKO (13-18 YAŞ) (EBEVEYN FORMU)..... 69
EK 8: ÇİYKO (13-18 YAŞ) (ERGEN FORMU)..... 71
EK 9: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU..... 73
EK 10: ETİK KURUL ONAYI 75

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: AAA'da genetik tanıya yaklaşım 16

Tablo 2: Tel-Hashomer AAA Tanı Kriterleri [58] 16

Tablo 3: Livneh ve arkadaşlarının AAA tanı kriterleri [55] 17

Tablo 4: Yalçınkaya ve Özen'in önerdiği yeni AAA tanı kriterleri [81] 18

Tablo 5: Pras ve ark. tarafından belirlenen hastalık ağırlık skorlaması* 19

Tablo 6: Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri 31

Tablo 7: AAA hastalarının MEFV genotipi 32

Tablo 8: Hastaların başvuru yakınmaları 33

Tablo 9: BA ve HBS tanı ölçütlerini karşılama açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması 34

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun uyku skorları açısından karşılaştırılması 34

Tablo 11: EİBA bulgusu pozitif ve negatif olan hastalarda BA oranının karşılaştırılması 35

Tablo 12: EİBA bulgusu olup BA ölçütlerini karşılayan hastalar ve karşılamayan hastaların hastalık bulguları açısından karşılaştırılması 36

Tablo 13: Yaşam kalitesi anketlerinin skor korelasyonları 37

Tablo 14: Total uyku skoru ve yaşam kalitesi total ebeveyn skorunun hastalık parametreleri ile korelasyonları 38

Tablo 15: BA ve anemi ilişkisi 38

Tablo 16: HBS ve anemi ilişkisi 39

Tablo 17: BA ve HBS ilişkisi 39

KISALTMALAR

AAA: Ailevi Akdeniz ateşi

HBS: Huzursuz bacak sendromu

EİBA: Egzersizle indüklenen bacak ağrısı

FMF : Familial Mediterranean fever

RLS : Restless leg syndrome

GP : Growing pain

BA: Büyüme ağrısı

ELP : Exercise induced leg pain

ASC: Apoptosis-associated speck like protein with a CARD

CARD: Caspase recruitment domain

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar

EMG: Elektromyelografi

EKG: Elektrokardiyografi

HSP: Henoch Schönlein purpurası

PAN: Poliarteritis nodosa

IL: İnterlökin

IFN-α: İnterferon-alfa

CRP: C-reaktif protein

SAA: Serum Amiloid A

TNF: Tümör nekroz faktör

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

PAS: Periyodik ateş sendromları

HIDS: Hiperimmunoglobulin D sendromu

TRAPS: Tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom

MWS: Muckle-Wells sendromu

FCU: Ailesel soğuk ürtikeri

PFAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu

RA: Romatoid artrit

DEHS: Dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu

CSHQ: Children's Sleep Habits Questionnaire (Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi)

ÇİYKO: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği

ÖTP: Ölçek toplam puanı

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı

PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı

SPSS : Statistical Package for Social Science

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren; bilgi, tecrübe ve güler yüzü ile çalışmama ışık tutan, değerli hocam tez danışmanım Prof. Dr. Şevket Erbil Ünsal'a

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimim boyunca her aşamada büyük bir sabır ve anlayışla yol göstericim olan; hekimliği, insani yaklaşımı ve hoşgörüsü ile her zaman kendime örnek aldığım, güler yüzünü ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Balahan Makay'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, değerli uzman hekimlere, servis-yoğun bakım-poliklinik hemşire ve tüm çalışanlarına,

Her zaman yanımda olan ve hayatımın her anında bana destek olan sevgili annem, babam ve ağabeyime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayla KAÇAR

ÖZET

Giriş: Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tekrarlayan ateş ve serozitle giden bir otoinflamatuvar hastalıktır. Bu hastaların önemli bir kısmı hastalığın minör tanı ölçütleri arasında sayılan egzersizle indüklenen bacak ağrılarından yakınırlar. Huzursuz bacak sendromu (HBS); bacaklarda rahatsız edici hisler ve dinlenme sırasında bu hislerin giderilmesi için kontrol edilemeyen bacakları hareket ettirme dürtüsü ile karakterize bir bozukluktur. Büyüme ağrıları erken çocukluk döneminin sık görülen ağrı sendromlarından biridir. Büyüme ağrısı küçük çocuklarda genellikle akşamları veya gece görülen, aralıklı, eklemlerde olmayan ve bilateral olan bacak ağrılarıdır. Çalışmalar büyüme ağrıları ile huzursuz bacak sendromu arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermiştir. AAA hastalarında "huzursuz bacak sendromu" ve "büyüme ağrısı" bulgularının araştırıldığı bir çalışma yoktur.

Amaç: Huzursuz bacak sendromu ve büyüme ağrısı çocukluk çağında görülen bacak ağrılarına yol açan iki önemli sebeptir. Bu çalışmanın amacı AAA tanısıyla izlenen çocuklarda "huzursuz bacak sendromu" sıklığının ve "büyüme ağrısı" sıklığının ve varsa bu ağrı sendromlarının hastanın yaşam ve uyku kalitesi üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

Hastalar ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya bölümümüzce AAA tanısı ile izlenen 60 hasta ardışık olarak dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, ailede AAA öyküsü varlığı, hastalık belirtilerinin başlangıç yaşı, hastalığın izlem süresi, bacak ağrıları dahil AAA semptom ve bulguları, MEFV geni mutasyon analizi, kolşisin dozu ve kullanım süresi, hastanın tedaviye uyumu, hastalık ciddiyet skoru, serum CRP düzeyi, hemoglobin, ferritin, serum demir bağlama kapasitesi, serum demir düzeyi kaydedildi. Huzursuz bacak sendromu ve büyüme ağrısı kriterleri oluşturulan bir form ile sorgulandı ve yaş grubuna uygun uyku ve yaşam kalitesi anketleri uygulandı. Kontrol grubu olarak Sağlam Çocuk Polikliniği'mize başvuran, herhangi bir kronik hastalığı olmayan 70 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda da huzursuz bacak sendromu ve büyüme ağrısı tanı ölçütlerinin sorgulandığı bir form ile uyku kalitesi anketleri uygulandı.

Bulgular: Ailevi Akdeniz ateşi hastaları ve sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu arasında büyüme ağrısı ölçütlerini doldurma açısından anlamlı fark yoktu (p=0.44). Her iki grup arasında huzursuz bacak sendromu tanı ölçütlerini karşılama açısından da anlamlı fark saptanmadı (p=0.23). Total uyku skoru hasta grubunda 48.1 ± 8 iken kontrol grubunda 45.3 ±7 bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında total uyku skorları açısından anlamlı fark vardı (p=0.03). Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda büyüme ağrısı olan ve olmayan hastaların uyku skorları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, p=0.18 ve p=0.29). Benzer şekilde hasta ve kontrol gruplarında HBS'si olan ve olmayan hastaların uyku skorları arasında da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, p=0.86 ve p=0.65). Ayrıca hasta grubunda EİBA (egzersizle indüklenen bacak ağrısı) yakınması olan ve olmayan hastaların uyku skorları arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.22). Hasta grubunda EİBA ile BA (büyüme ağrısı) arasında anlamlı ilişki bulundu. EİBA olan toplam 27 hastanın sekizi BA ölçütlerini karşılarken, EİBA olmayan 33 hastanın ikisi BA ölçütlerini karşılıyordu (p=0.015). Hastaların 22'si altı yaşından küçük olduğu için yaşam kalitesi anketleri ebeveynleri tarafından doldurduldu. Geri kalan 38 hastanın hem kendisi hem de ebeveyni tarafından bu anketler doldurduldu. Hasta ve ebeveyni tarafından doldurulan anketlerin total skorunun korelasyonu anlamlı şekilde güçlü bulundu (r=0.89, p<0.01). Hasta grubunda total uyku skoru ile yaşam kalitesi total ebeveyn skoru arasında anlamlı ters korelasyon bulundu (r=0.45, p<0.01). Yaşam kalitesi total ebeveyn skoru, hastanın yaşı, kullanmakta olduğu kolşisin dozu ve hastalık ciddiyet skoru ile anlamlı şekilde ters korele bulundu.

Sonuç: AAA hastaları ve sağlıklı çocuklar arasında huzursuz bacak sendromu ve büyüme ağrısı tanı ölçütlerini doldurma açısından anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte, EİBA yakınması olan hastalarda büyüme ağrısı ölçütlerini doldurma oranının bu yakınması olmayan çocuklara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu. Egzersizle indüklenen bacak ağrısı ile HBS arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı. Bildiğimiz kadarı ile bu çalışma literatürde AAA hastalarında büyüme ağrısı ve HBS sıklığının araştırıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: AAA, egzersiz ilişkili bacak ağrısı, büyüme ağrısı, huzursuz bacak sendromu

SUMMARY

Introduction: Familial Mediterranean fever (FMF) is an auto-inflammatory disease accompanied by recurrent fever and serositis. A majority of these patients complain about their leg pain induced by exercise, which is regarded among the minor diagnostic criteria of the disease. Restless leg syndrome (RLS) is a disorder characterized by irritating feeling on the legs and the uncontrolled stimulation of moving the legs while resting in order to remove this feeling. Growing pain (GP) is one of the frequently seen pain syndromes of the childhood period. Growing pain is the bilateral and intermittent leg pain, which is seen in young children generally in the evening and at night. There is no study evaluating association of "restless leg syndrome" and "growing pain" in FMF patients.

Aim: The aim of this study is to research the "restless leg syndrome" frequency and "growing pain" frequency in children who have FMF and also to evaluate their effects on quality of life and sleeping quality of patients.

Patients and Method: Sixty patients with FMF were consecutively included in this cross sectional study. Demographic characteristics of the patients, existence of FMF story in their families, the age at onset of the disease symptoms, follow-up period of the disease, FMF symptoms and findings including leg pain, MEFV mutation, usage period and dosage of colchicine, compliance of the patient to the treatment, severity score of the disease, serum CRP level, hemoglobin, ferritine, serum iron binding capacity and serum iron levels were recorded. Restless leg syndrome and growing pain criteria were evaluated by a form; and questionnaires of quality of life and sleeping habits were applied in accordance with the age groups.70 healthy children who applied to our Healthy Child Outpatient Clinic and had no chronic diseases were included in the study as the control group. In the control group, questionnaires of quality of life and sleeping habits were applied through a form in which restless leg syndrome and growing pain diagnosis criteria were analyzed.

Result: There was no significant difference among patients with FMF and healthy children regarding GP and RLS diagnosis criteria ($p=0.44$, $p=0.23$, respectively). Total sleeping score was 48.1 ± 8 in patient group and 45.3 ± 7 in control group. There was a significant difference between patient and control group in terms of total sleeping scores ($p=0.03$). There was no significant difference between the

sleeping scores of the patients with and without growing pain in both patient group and control group (p=0.18, p=0.29, respectively). Similarly, there was no significant difference between the sleeping scores of the patients with and without RLS in both patient group and control group (p=0.86, p=0.65, respectively). Moreover; there was no significant difference between the sleeping scores of the patients with and without exercise induced leg pain (ELP) complaints in the patient group (p=0.22). There was a high ratio of GP in patients with ELP. Eight of 27 patients who had ELP fulfilled GP criteria, while two of 33 patients without ELP fulfilled GP criteria (p=0.015). Quality of life forms of 22 patients were filled by their parents because they were under age six. 38 patients filled these surveys both on their own and with their parents. Correlation of total scores of these surveys filled by the patients and their parents was found as significantly strong (r=0.89, p<0.01). A significant inverse correlation was found between total sleeping score and total parent score of quality of life in the patient group (r=0.45, p<0.01). Total parent score of quality of life was significantly and inversely correlated with the age of the patient, dosage of colchicine and disease severity score.

Conclusion: There was no significant difference between FMF patients and healthy children in terms of fulfilling RLS and growing pain criteria. It was found that the ratio of fulfilling the growing pain criteria in the patients with ELP complaints was significantly higher when compared to the children without ELP. There was no significant relationship between ELP and RLS. To the best of our knowledge, this is the first study in the literature evaluating GP and RLS frequency in FMF patients.

Key words: Familial Mediterranean fever, exercise induced leg pain, growing pain, restless leg syndrome

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı ya da şişlikleri, göğüs ağrısı ve çeşitli döküntü atakları ile ortaya çıkabilen otozomal resesif kalıtım gösteren otoinflamatuar bir hastalıktır [1]. AAA, özellikle Kuzey Afrika Sefardik ve Irak Yahudileri, Ermeni, Türk, Arap halklarında sık görülür [2]. Hastalıktan sorumlu olan gen (MEFV, Mediterranean fever) 16. kromozomun kısa kolunda lokalizedir [3]. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, MEFV genindeki mutasyonlar sonucu meydana gelen "pirin/marenostrin disfonksiyonu" en çok kabul gören hipotez olmuştur [4]. Hastalık atakları ortalama 2-3 gün sürüp kendiliğinden geriler. Hastaların serum akut faz reaktanları ataklar sırasında yükselir. Bununla birlikte ataksız dönemde de hastaların akut faz reaktanlarının sağlıklı bireylere göre daha yüksek seyrettiği gösterilmiş ve bu nedenle AAA hastalarının subklinik inflamasyonun geç komplikasyonlarına maruz kaldığı öne sürülmüştür [5-9]. Artrit ve artralji AAA hastalarında peritonitten sonra 2. sıklıkta görülen atak tipi olup bazı olgularda, özellikle çocuklarda, eklem yakınmaları yıllarca hastalığın tek bulgusu olabilir ve diğer bulgular daha sonra eklenebilir [10]. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı AAA hastalığının karakteristik bir bulgusudur ve hastaların yaklaşık % 30-40'ında görülür [11]. Uzun ayakta kalış ve yürüyüşlerin tetiklediği gün sonunda ortaya çıkan genellikle bacak ön kısımlarda, ayak bileklerinde ve ayaklarda görülen ağrılardır. AAA hastalarında sık görülmesine ve AAA için karakteristik bir bulgu olmasına rağmen patogenezi tam olarak açıklanamamıştır [11].

Huzursuz bacak sendromu (HBS); bacaklarda rahatsız edici hisler ve dinlenme sırasında bu hislerin giderilmesi için kontrol edilemeyen bacakları hareket ettirme dürtüsü ile karakterize nörolojik bozukluktur [12]. Bu durumun dinlenme sırasında, özellikle de gece yatarken ortaya çıkması uyku bozukluklarına ve yaşam kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır. HBS idiopatik ve semptomatik olmak üzere iki farklı şekilde ortaya çıkabilir. Semptomatik HBS, nörolojik veya primer uyku bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkar. Bunlardan demir eksikliği, üremi, romatoid artrit, diyabetes mellitus, periferik nöropati, radikülopati veya miyelopatiler, spinal kord tutulumu ile giden multiple skleroz, kord basıları ve çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu en sık nedenler olarak sayılabilir [13]. Klinik çalışmalarda idiopatik HBS vakalarının %60'ında aile öyküsü olduğu görülmüştür [14]. Huzursuz bacak

sendromunda otozomal dominant bir geçiş söz konusu olup 9, 12 ve 14. kromozom ile ilişkisi gösterilmiştir [15]. Literatürde AAA hastalarında çeşitli uyku bozuklukları olduğu gösterilmiştir. [16] [17]. Bu hasta grubunda "huzursuz bacak sendromu" bulgularının araştırıldığı detaylı bir çalışma yoktur.

Büyüme ağrıları erken çocukluk döneminin sık görülen ağrı sendromlarından biridir. Yapılan çalışmalara göre prevalansının %3-%49 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Büyüme ağrısı küçük çocuklarda genellikle akşamları veya gece görülen, aralıklı, eklemlerde olmayan ve bilateral olan bacak ağrılarıdır [18]. Geceleri artar ve bazen çocuğu uykudan uyandıracak kadar şiddetli olabilir [19]. Çalışmalar büyüme ağrıları ve huzursuz bacak sendromu arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermiştir [18].

Huzursuz bacak sendromu ve büyüme ağrısı çocukluk çağında görülen bacak ağrılarına yol açan iki önemli sebeptir. Bu çalışmanın amacı AAA tanısıyla izlenen çocuklarda HBS sıklığının ve varsa bunun hastanın yaşam ve uyku kalitesi üzerine etkilerinin araştırılmasıdır. Bu çalışmanın diğer bir amacı ise AAA tanısıyla izlenen çocuklarda "büyüme ağrısı" sıklığının ve varsa bunun hastanın yaşam ve uyku kalitesi üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1 Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) kısa aralıklarla tekrarlayan ateş, peritonit, artrit, plörit ve eritem benzeri deri lezyonları ile karakterize otozomal resesif kalıtım gösteren otoinflamatuar bir hastalıktır [1]. Dünya çapında 100.000'den fazla insanı etkilediği düşünülmektedir. Hastalık otozomal resesif kalıtım göstermekte olup özellikle Akdeniz kökenli toplumlarda, Musevi, Türk, Arap ve Ermenilerde sık olarak izlenmektedir [20]. Hastalık Akdeniz coğrafyası ve etrafında daha sık görülse de, günümüzde kıtalar arası ulaşımın yaygınlaşması nedeniyle dünya çapında önem taşımaktadır [21].

2.1.2 Epidemiyoloji

AAA doğu Akdeniz kökenli toplumlarda, özellikle Arap, Ermeni, Türk ve Yahudilerde yaygın olarak izlenmektedir [20]. Yahudilerde AAA prevalansı 1/250 ile 1/500 arasında hesaplanmıştır. Hastalığın taşıyıcı frekansı yine bu toplumda 1/5 ile 1/10 arasında değişmektedir [22]. Hastalığın Arap toplumundaki mutasyon sıklığı ve çeşitliliği ise ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir [23]. Ermeni toplumundaki prevalansın 1/500 olduğu tahmin edilmektedir [24]. Hastalığın Türk toplumundaki tam prevalansı 1/1073 olarak tahmin edilmektedir ancak orta Anadolu'da 1/395'e kadar yükselebilmektedir [20] [25]. Hastalığın taşıyıcı frekansı Türk toplumunda 1/5 olarak hesaplanmıştır [26]. Türk AAA çalışma grubu, Türkiye'deki AAA hastalarının %70'inin Doğu ve Karadeniz Bölgesi kökenli, %24'ünün İç Anadolu ve düşük bir kısmının Ege Bölgesi kökenli olduğunu rapor etmişlerdir [27]. AAA hastalığı Kuzey Afrika ülkeleri, Yunanistan, Hırvatistan, İtalya, Fransa, A.B.D ve Almanya'da da kayda değer oranda bildirilmiştir. Son yıllarda Japonya'da olgu serileri rapor edilmiş olup hastalığın göçü hakkında fikir vermektedir [28].

2.1.3 Genetik

AAA'ya yol açan gen (MEFV geni), 1997 yılında iki farklı grup (İnternational FMF Consortium ve French Consortium) tarafından birbirinden bağımsız olarak 16.

kromozomun kısa kolunda (16p13.3) bulunmuş ve taşıyıcı kromozomlarda 4 mutasyon (Met694Val, Met680I1e, Val726A1a, Met694I1e) tanımlanmıştır [29]. Fransız grubu bu dört mutasyonun, taşıyıcı kromozomların %85'inde olduğunu bildirmiştir [30] [31] [32]. Dolayısıyla AAA kliniği olan hastaların 1/5' inde ya tek mutasyon saptanmakta (taşıyıcı), ya da bilinen mutasyonların hiçbiri gösterilememektedir. Bu nedenle gen analizinin tanı koymadaki yeri sınırlıdır [33] [34].

MEFV (AAA geni) 16. kromozomun kısa kolu üzerinde 13.3 lokusunda (16p13.3) bulunur [35]. 10 ekzon ve dokuz intronu vardır ve 781 aminoasitten oluşan pirin/marenostrin isimli proteini kodlar [36].

Bugüne kadar hastalıkla ilişkili 300'den fazla mutasyon saptanmıştır [37]. Mutasyonlar 1,2,3,5 ve 10. ekzonlar arasında dağılmıştır. En sık saptanan beş mutasyondan dördü ekzon 10'da (M694V, V726A, M694I, M680I), bir tanesi ise ekzon 2'de (E148Q) yer almaktadır [38]. M694V mutasyonu sıklıkla Yahudiler, Türkler ve Ermenilerde, M680I mutasyonu sıklıkla Ermenilerde, M694I mutasyonu Araplarda, E148Q mutasyonu ise sıklıkla Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarda görülmektedir [21]. Yılmaz ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı bir çalışmada Türk AAA hastalarında MEFV geninde en sık görülen mutasyonlar; M694V (%51.55), M680I (%9.22), E148Q (%3.55), V726A (%2.88), M694I (%0.44) olarak saptanmış ve Türk popülasyonunda AAA taşıyıcılığı %20 olarak bildirilmiştir [26] [20].

2.1.4 Patogenez

AAA hastalığının biyokimyasal ve moleküler nedeni tam olarak aydınlatılamamış olup, patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. 1976 yılında Hayashi ve arkadaşları, tekrarlayan peritonit atakları olan bir hastanın ataklarının reserpin ile baskılandığını, noradrenalin infüzyonu ile atakların uyarıldığını göstermiş ve hastalığın patogenezinde katekolamin metabolizmasına dikkat çekmiştir [39] [40]. Barakat ve arkadaşları bu hipotezden yola çıkarak 22 AAA olgusuna altı ay süreyle düşük doz rezerpin vererek olguların %60'ında atakların ya tamamıyla baskılandığını ya da sıklığının azaldığını göstermişlerdir. Aynı grup AAA'lı sağlıklı kontrol grubuna sempatomimetik bir ajan olan metaraminol infüze edip, infüzyondan sonra AAA atağına benzer fakat daha hafif seyirli atak geliştiğini gözlemlemiş, bu yöntemin AAA tanısı koymada yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu ileri

sürmüşlerdir. Bu konuyla ilgili olarak yapılan daha ileri araştırmalarda testin AAA tanısında belirtildiği kadar önemli olmadığı ortaya konmuştur. Yapılan bir başka çalışmada dopaminin noradrenaline dönüşmesini sağlayan dopamin beta hidroksilazın artan düzeylerinin ataklara neden olduğu ileri sürülmüş, fakat farklı çalışmalarda sağlıklı kontrollerle AAA hastalarındaki düzeyler arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir [41].

Patogenezi açıklamak için ileri sürülen hipotezlerden biri de Shohat ve arkadaşları tarafından ileri sürülen fosfolipidleri araşidonik aside çevirmekte rol oynayan fosfolipaz A2 enziminin baskılanmasında görevli lipokortin adı verilen molekülün AAA hastalarında eksik olduğudur. Ancak AAA hastalarında lipokortin eksikliği henüz gösterilememiştir [42]. Başka bir hipotezde anjioödem gelişiminde de rolü olan C1 esteraz inhibitör eksikliği sorumlu tutulmuştur [43].

Matzner ve arkadaşlarının 1984 yılında yaptıkları bir çalışmada, AAA'lı hastaların eklem ve peritoneal sıvılarında C5a inhibitör eksikliği olduğu saptanmıştır. C5a, kompleman C5'den salınan bir mediatördür ve kompleman aktivasyonu sırasında güçlü bir nötrofil kemotaksisine neden olur. Sağlıklı kişilerin peritoneal ve eklem sıvılarında, C5a'nın kemotaktik aktivitesini engelleyen bir inhibitör protein bulunmaktadır. Bu protein normalde çeşitli nedenlerle aktive olan C5a'yı inhibe ederek inflamasyonu baskılamaktadır. Pirin proteini de, C5a inhibitör aktivitesini artırmaktadır. Pirin proteininin AAA'lı hastalarda genetik mutasyon sonucu defektif olması nedeni ile inflamatuvar yanıtın yetersiz baskılandığı ve nötrofil kemotaksisinin inhibe edilemediği, bunun sonucunda seröz zarlarda inflamasyonun meydana geldiği düşünülmektedir [39, 44-46].

AAA'nın etyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen ve günümüzde halen en kabul gören hipotez, 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olan MEFV genindeki mutasyonlar sonucunda meydana gelen "pirin disfonksiyonu"dur. Pirin; granülosit, monosit, dendritik hücreler, sinovyal, peritoneal ve deri fibroblastlarında eksprese edilmektedir [29]. Sınırlı doku ekspresyonu olan pirin, özellikle nötrofil aktivasyonunu dolayısıyla inflamasyonu baskılayan düzenleyici bir proteindir [46] [47]. Pirin proteini, PyD (pirin parçası), B-Box, CC ve B30.2 den oluşan dört fonksiyonel bölge içermektedir [48]. Bu proteininin fonksiyonunu belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda pirinin, apoptozda görev alan ASC (Apoptosis-associated speck like protein with a CARD) proteini ile ilişkisi saptanmıştır. ASC

proteini, pirin parçası (PyD) ve Caspase recruitment domain (CARD)' leri içeren 195 aminoasitten oluşan bir proteindir [46] [47]. ASC, pirin parçası sayesinde diğer proteinlerin pirin parçaları ile protein-protein etkileşimine girmektedir [45]. ASC, prokaspaz-1'e bağlanarak kaspaz sisteminin aktivasyonunu sağlamaktadır. Aktif kaspaz-1, pro IL-1β'yı IL-1β'ya çevirmekte ve salgılanan IL-1β kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatmaktadır. Normal kişilerde, pirin proteini fonksiyonel olduğunda ASC'ye bağlanarak, ASC-prokaspaz-1 birleşmesini engellemekte, böylece IL-1 aktivasyonu baskılanmakta ve inflamasyon engellenmektedir [46] [47].

2.1.5 Klinik Bulgular

Ailesel Akdeniz Ateşi periton, plevra ve sinovyum gibi seröz zarların akut inflamasyonu, ateş yüksekliği ve genelde 12–72 saat içinde kendi kendini sınırlayan ataklarla seyreden bir hastalıktır [10]. Ataklar arası süre düzensiz olup, atakların önceden kestirilmesi zordur. Ataklar arasında hasta tamamen normaldir. Değişik ataklarda farklı klinik tabloya hakim olabileceği gibi, bazı hastalarda her zaman aynı semptomlar klinik tabloyu oluşturabilir [10].

AAA hastalarının %90'ında ilk klinik bulgular çocukluk çağında ya da ergenlik döneminde ortaya çıkar. Hastaların %75'inde ilk tanı alma yaşı 10 yaş altı iken ortalama başlangıç yaşı beş yaş civarıdır. Dış merkezli çalışmalarda erkeklerde hastalığın daha sık olduğu (1.5,2:1) görülmekle birlikte ülkemizde yapılan çalışmalarda kız erkek oranı eşittir [25] [49].

Hastalığın iki fenotipi tanımlanmıştır. Tipik AAA klinik özellikleri olan ve genetik ile doğrulanan hastalar fenotip 1, daha önce tipik AAA atakları olmadan amiloidoz gelişen hastalar fenotip 2 olarak adlandırılmaktadır [21, 50, 51]. Bazı kaynaklarda, MEFV geninde iki mutasyon taşımasına rağmen klinik bulguların olmadığı sağlıklı kişiler ise, fenotip 3 olarak tanımlanmaktadır [52].

Ailesel Akdeniz ateşinde en sık görülen semptomlar peritonit, ateş, artrit, plörit, myalji, erizipel benzeri eritem olup Türk AAA grubu tarafından yapılan çalışmada peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plörit %31,2, myalji %39,6, erizipel benzeri eritem %20,9 sıklığında saptanmıştır [27].

Ateş: AAA'nın en sık görülen semptomlarından birisi 38-40'C arasında seyreden ateştir. Genellikle 48-72 saat sürer, nadir de olsa üç günden fazla süren ateş

olguları bildirilmiştir. AAA'ya bağlı ateş çocuklarda genellikle viral farenjit veya tonsillite bağlanarak tedavi başlanır. Bazı hastalarda ateş tek bulgu olarak da karşımıza çıkabilmektedir [53].

Karın ağrısı: AAA hastalarının sık görülen semptomlarından birisi olup hastaların %95'inde görülür. Karın ağrısı atağı yaklaşık olarak 1-3 gün devam eder ve kendiliğinden geriler. Klinik bulgular akut batın ile karışabilir ve hastaların %30-40'ı gereksiz yere apendektomi ve laparatomiye maruz kalmaktadır [54] [39].

Ağrının şiddeti hafif şişkinlik hissinden, ağır peritonit semptomlarına kadar değişkenlik gösterebilir. Hastanın muayenesinde batında hassasiyet, rebound, karın kaslarında rijidite ve distansiyon sık rastlanan bulgulardır [55] [39]. Bazı hastalarda atak sırasında konstipasyon veya diyare şikayetleri görülebilir. Konstipasyon, peritondaki inflamasyon nedeniyle barsak peristaltizminin yavaşlamasına bağlıdır. Hastaların yarısında atak döneminde gaitada gizli kan pozitif bulunabilir [33] [20].

Artrit ve artralji: İkinci sıklıkta görülen atak tipi olup Sefardik Yahudileri'nin %75'inde, diğer Irak Yahudileri, Ermeni, Arap ve Türk olgularının %50'sinde görülür. Bazı olgularda özellikle çocuklarda eklem yakınmaları yıllarca hastalığın tek bulgusu olabilir ve diğer bulgular daha sonra eklenir [10]. Sadece artralji olguların %50'sinden azında olmaktadır. 12 yaşın altındaki çocuklarda bazen yalnızca artrit atakları tabloyu oluşturmakta diğer bulgular sonra eklenmektedir [10]. Çocuklarda AAA artriti, juvenil kronik artritten sonra ikinci sıklıktadır. Bu semptomların ortaya çıkışı minör travma ya da egzersizle presipite olabilmektedir [4] [56]. Büyük eklemlerin tutulumu şeklindedir. Genellikle alt ekstremite tutulumu olur ancak üst ekstremitelerde monoartrit şeklinde de bulgu verebilir. En sık tutulan eklemler diz, kalça ve ayak bileğidir. Sık olmamakla birlikte temporomandibuler, sternoklavikuler ve omuz eklemleri de tutulabilir. Genellikle mono/oligoartiküler, gezici olmayan, asimetrik tipte artrit görülür. Artrit ani başlangıçlıdır, ilk 24 saat içinde yüksek ateşle birlikte olan artrit 24-48 saat içinde kendiliğinden sekel bırakmadan düzelir [53]. Tutulan eklem oldukça şiş ve kızarık görünümdedir. Ayak bileğinde oluşan artritlerin %50'sinde ayak sırtında eritem gözlenir. Eklem ponksiyonu yapılan hastalarda sinovial sıvıda yoğun nötrofil infiltrasyonu görülür, vizkozite azalmış, sıvı bulanıktır, ancak gram boyamada bakteri tespit edilemez, kültürde üreme olmaz.

Nadiren oligo-poliartiküler eklem tutulumu veya uzamış artrit görülebilir. Bir aydan daha uzun süren artrit tablosuna uzamış artrit denir. Birkaç ay ya da yılı bulan artrit tablosu kendiliğinden ve sekelsiz olarak iyileşir. Uzamış artritli hastaların %5' inde geriye dönüşümsüz değişiklikler ortaya çıkabilir [57] [58].

Bazı AAA olgularında sakroileit görülebilir. Bu hastalar HLA-B27 negatiftir. Bu tür hastaların ankilozan spondilitten ayrımı zordur. AAA hastalarının %7'sinde seronegatif spondiloartropati görülebilir [10].

Göğüs ağrısı: AAA'lı hastaların %25-50'sinde göğüs ağrısı görülür. Göğüs ağrısı Türkler ve Ermenilerde Yahudilere göre daha sık görülür [59]. M694V mutasyonu olan hastalarda plörit sıklığının arttığı saptanmıştır. Göğüs ağrısı plörite veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Plöritte tutulum çoğunlukla tek taraflı olmakla birlikte iki taraflı da olabilir, ağrı göğüs alt yarısı ile dış yanlara yerleşir. İnspirasyonla artan tek taraflı göğüs ağrısına nefes darlığı, hızlı yüzeyel solunum da eşlik edebilir. Çekilen grafide plevral sıvı saptanabilir, atak sonrasında bu sıvı kaybolur. Torasentez yapıldığı takdirde çok sayıda nötrofil içeren eksüda vasfında mayi tespit edilir, bulgular 48 saat içinde kendiliğinden geriler. Perikard tutulumu nadirdir, ağrı göğüs ön duvarındadır, bazen omuza yayılım gösterebilir. EKG'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardiyal effüzyon bulguları görülebilir [60].

Erizipel benzeri eritem: Erizipel benzeri eritem, AAA'nın en karakteristik bulgularından biridir. Alt ekstremitelerde ve genellikle ayak bileği, ayak sırtı veya bacağın ekstansör yüzeyinde görülür. Lezyon sıcak, şiş ve ağrılı olup, 10-15 cm boyutlarında, erizipeli andırır tarzdadır ve ortalama 1-2 gün sürer. Ateş ve artritle beraber görülebilir. Daha az sıklıkla nodüler eritem veya nonspesifik makülopapüler döküntüler görülebilir [53]. Erizipel benzeri eritemin ayak bileğinde artriti olan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır [61].

Kas bulguları: AAA'da en sık yakınmalardan biri de miyaljidir. Hastaların yaklaşık %30-40'ında ortaya çıkar. Fiziksel egzersiz ve uzun süre ayakta kalma ile ortaya çıkan, istirahatle 24-48 saatte kendiliğinden düzelen, nonsteroid antiinflamatuar (NSAİİ)'lara yanıt veren yaygın kas ağrısı şeklindedir [62].

AAA'lı hastalarda uzamış febril miyalji sendromu 1994 yılında tanımlanmıştır. Tablo, şiddetli kas ağrısı, ateş, abdominal ağrı, diyare ve purpura ile karakterizedir. Şikâyetler altı haftaya kadar uzayabilir. Ağrı kuvvet kaybına neden olabilir ancak

paralizi yapan viral enfeksiyon hastalıkları ve nörolojik durumların aksine kas enzimlerinde artış yoktur, çekilen elektromyelografi (EMG) normaldir. Atak sırasında ateş 38'C üzerindedir, karın ağrısı olan hastalarda yapılan fizik muayenede hassasiyet, rebound, defans gibi periton irritasyon bulguları tespit edilmez. Ataklar arası dönemde hasta şiddetli baldır ağrısından yakınır. Yapılan tetkiklerde artmış sedimentasyon hızı, lökositoz, hiperglobulinemi bulunabilir. Klasik AAA atağının aksine ağrı NSAİ ilaçlara ve kolşisine yanıtsızdır. 1 mg/kg prednizolona dramatik yanıt mevcuttur. Uzamış febril myalji sendromunda hiperglobulinemi, vaskülitik döküntü, nefrit olması ve steroide cevap alınması nedeniyle etyolojide otoimmünite suçlanmaktadır, hastaların %1-7'sinde otoimmün hastalık birlikteliği tespit edilmiştir. AAA tedavisinde kullanılan kolşisinin de miyopati yapması nedeniyle kas ağrısı yakınması olan hastalarda ayırıcı tanıda dikkatli olunması önem taşır [63].

***Egzersizle indüklenen bacak ağrısı (EİBA*):** Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı AAA hastalığının karakteristik bir bulgusudur ve hastaların yaklaşık % 30-40' ında görülür [58]. Uzun ayakta kalış ve yürüyüşlerin tetiklediği gün sonunda ortaya çıkan genellikle bacak ön kısımlarda, ayak bileklerinde ve ayaklarda görülen ağrılardır. AAA hastalarında sık görülmesine ve AAA için karakteristik bir bulgu olmasına rağmen patogenezi tam olarak açıklanamamıştır [11]. EİBA, genç ve normalde sağlıklı olan bir hastada hafif egzersiz ya da fiziksel aktivite sonrası ortaya çıkan, AAA'nın klasik klinik bulgusudur ve AAA hastalığının minör kriterleri arasındadır. Kaslarda egzersizle indüklenen enerji üretimi ve kullanımı arasındaki bir dengesizliğin kas ağrılarına neden olabileceği düşünülmektedir. Sık görülmesine ve yaşam kalitesini bozmasına rağmen, tedaviye zayıf yanıtı olan bu bulgu şimdiye kadar ancak incelenebilmiştir [64].

Vaskülit: Ailevi Akdeniz ateşinde vaskülit sıklığının belirgin olarak arttığı yapılan araştırmalar ile kanıtlanmıştır. AAA'ya en sık eşlik eden vaskülit Henoch-schönlein purpurasıdır (HSP). İki hastalığın birlikte görülme oranı %5-7'dir [65].

Sıklığı fazla olan bir diğer vaskülit ise hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan ve perirenal hematomun sıklıkla eşlik etmesi nedeniyle ciddi bir tablo olan poliarteritis nodoza'dır (PAN). Küçük yaşta PAN tanısı almış olan bir hastada mutlaka AAA birlikteliği araştırılmalıdır. Behçet hastalığı da AAA ile epidemiyolojik benzerlikler göstermektedir. Bazı AAA mutasyonlarının (M694V, V726A, E148Q) sağlıklı kontrollere göre Behçet hastalığında sık görülmesinden dolayı, AAA hastalarında söz

konusu mutasyonların Behçet hastalığı için ek yatkınlığa yol açabileceği bildirilmiştir [66].

İlk kez 1994 yılında tanımlanan uzamış febril myalji sendromu da, ateş, şiddetli kas ağrısı, karın ağrısı semptomlarının olduğu ve yapılan tetkiklerde artmış sedimentasyon hızı ve hipergamaglobulineminin tespit edildiği bir klinik tablo olup AAA hastalarında sıklığı artmıştır. Prednizolona verdiği olumlu yanıt nedeniyle etyolojide otoimmünite suçlanmakta ve bir vaskülit tablosu olarak kabul edilmektedir [63, 65, 66].

Skrotal tutulum: Özellikle çocuk ve genç erişkin AAA'lı hastaların %5-7'sinde nadir bir tutulum olarak skrotal tutulum görülebilir. Tunica vaginalisin inflamasyonuna bağlı ortaya çıkar. Genellikle tek taraflı ağrı, şişlik, kızarıklık oluşur. Şikâyetler saatler içinde giderek şiddetlenir, testis torsiyonuna kadar giden olgular mevcuttur. Tekrarlayan orşit vakalarında etyolojide AAA araştırılmalıdır [67] [68] [69].

Nörolojik tutulum: AAA hastalarında nadiren nörolojik tutulum görülmektedir. En sık bulgusu başağrısıdır. Nadiren aseptik menenjit gelişen vakalar bildirilmiştir [33] [70].

Pelvik Tutulum: Kadın AAA hastalarında fertilite olumsuz olarak etkilenebilmektedir. Bunun nedeninin inflamasyona sekonder gelişen pelvik yapışıklıklar veya abdominal ataklar sonucunda gelişen düşükler olduğu sanılmaktadır [71] [72].

Splenomegali : AAA'lı hastaların %10-60'ında splenomegali görülebilir. Birçok vakada dalaktaki büyüme, inflamasyon süresince olan reaktif büyümedir. Nadir olarak amiloid birikimine bağlı büyüme görülebilir [73] [74].

2.1.6 Laboratuar Bulguları

AAA hastalığı için kesin tanı koydurucu bir laboratuar testi henüz yoktur. Ataklar sırasında sık rastlanılan bulgular akut faz cevabında artış (CRP, Serum Amiloid A, fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4), sola kayma ile birlikte olan lökositoz ve eritrosit sedimantasyon hızındaki artıştır. Bu bulguların tamamının akut ataklar arasındaki dönemde normal olduğu bildirilmektedir [21]. Ataklar sırasında geçici

albüminüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir [75]. IL-1, IL-6 ve TNF atak sırasında hastalarda yüksek bulunurken, IL-6'nın ataklar arasındaki dönemde de kontrol grubundan yüksek olduğu ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür [76]. Atak sırasında eriyebilir (soluble) IL-2 reseptör (sIL-2R) düzeylerinin arttığı ve AAA'da sIL-2R'nin aktivite kriteri olabileceği ileri sürülmüştür [77]. Serozal sıvılarda C5a inhibitör aktivitisinde azalma saptanmıştır [78]. AAA'e bağlı gelişen sinovitte sinovyal sıvı oldukça bulanık olup inflamatuar sıvı özelliğinde görülür ancak viskositesi korunmuştur ve sterildir [79].

2.1.7 Tanı

Ailevi Akdeniz ateşi için tanı koydurucu fizik muayene bulgusu ve özgün bir laboratuvar testi yoktur. Hastalık geninin tanımlanması tanıya yardımcı olmakla birlikte; esas olarak öykü, aile hikayesi, karakteristik klinik gidiş, diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve hastanın kolşisin tedavisine cevabı ile tanı konmaktadır [58].

Akut ataklar esnasında, enflamasyonu gösteren akut faz reaktanları olan eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, fibrinojen artar. Hastaların yarısında lökositoz görülebilir. Atakların kendiliğinden ve tamamen, kısa sürede düzelmesi tanı açısından önemlidir. MEFV gen mutasyonları tanıyı destekler, ancak tanı koydurucu bir kriter değildir [20, 33, 54]. Genetik laboratuvarlarında genellikle en yaygın görülen 5-10 mutasyona bakılmaktadır ancak mutasyon analizi moleküler tanı açısından fazla tatminkar değildir. Çünkü klinik olarak kesin AAA olan hastaların AAA geni (MEFV) mutasyonları bakımından sadece %70'i homozigot veya bileşik heterozigottur. Geri kalanı heterozigottur veya teşhis edilebilir bir mutasyon yoktur. Öte yandan bazı etkilenmemiş bireylerde iki mutasyon vardır. Bu nedenle mutasyon analizi sadece, klinik tanıya yardım eden bir araçtır (Tablo 1) [80].

Tablo 1: Ailevi Akdeniz ateşinde genetik tanıya yaklaşım

Klinik teşhis	Genetik geçiş	Final teşhis	Tedavi kararı
Kesin AAA	+/+, +/-, -/-	Kesin AAA	Kolşisin
Şüpheli AAA	+/+	Kesin AAA	Kolşisin
	+/-, -/-	Şüpheli AAA	Takip veya terapötik çalışma
AAA (-)	+/+	Preklinik veya düşük penetrans	Klinik ve proteinüri takibi
	+/-, -/-	Taşıyıcı, AAA (-)	Tedavi ve takip yok

Sonuç olarak, tanı hala klinik verilere dayanmaktadır. Klinik tanı koymada Tel-Hashomer ölçütleri kullanılmaktadır. Livneh ve Langevitz 1997'de bu ölçütleri detaylandırarak yeni kullanılan ölçütler geliştirmişlerdir (Tablo 2 ve 3) [58] [55].

Tablo 2: Tel-Hashomer Ailevi Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri [58]

Major kriterler:
1) Artrit ve/veya serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2) Predispozan bir hastalık olmaksızın gelişen AA tipi amiloidoz
3) Kolşisine iyi yanıt
Minör kriterler:
1) Tekrarlayan ateş atakları
2) Erizipel benzeri eritem
3) Birinci derece akrabada AAA varlığı

Kesin tanı: 2 major veya 1 major + 2 minör kriter olması

Olası tanı: 1 major ve 1 minör kriter olması

Tablo 3: Livneh ve arkadaşlarının Ailevi Akdeniz ateşi tanı kriterleri [55]

Majör Kriterler:
1-4 arası tipik ataklar *
1. Yaygın peritonit
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Tek eklem tutulumu (kalça, diz, ayak bileği)
4. Yalnızca ateş
5. İnkomplet abdominal ataklar **
Minör Kriterler:
1. İnkomplet göğüs atakları **
2. İnkomplet artrit atakları **
3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi yanıt
Destekleyici Kriterler:
1. Ailesinde AAA bulunması
2. Etnik köken
3. Atakların 20 yaşından önce başlaması
4. Atağın ciddi yatak istirahatı gerektirmesi
5. Atakların kendiliğinden geçmesi
6. Ataklar arası belirtilerin olmaması
7. Geçici inflamasyonu gösteren anormal test cevabı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı)
8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü
10. Akraba evliliği

*__Tipik ataklar__: ≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38ºC ve üzerinde olması

**__İnkomplet ataklar:__ Vücut ısısının <38ºC olması, sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta), karın ağrısı sırasında peritoneal bulguların olmaması, lokalize abdominal ataklar, spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu

Kesin tanı :

1 major kriter veya;

En az 2 minör kriter veya;

1 minör 5 destekleyici kriter veya;

1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.

Yalçınkaya ve Özen'in AAA'da yeni tanı kriterlerinin gözden geçirilmesi çalışması son dönemdeki en önemli tanısal çalışmadır [81]. Bu çalışma Tel-Hashomer kriterlerinin çocuklarda tanısal yaklaşımda eksiklikleri nedeniyle yapılmış olup, hastaların klinik tanı almasını kolaylaştırmıştır.

Tablo 4: Yalçınkaya ve Özen'in önerdiği yeni Ailevi Akdeniz ateşi tanı kriterleri [81]

KRİTER	TANIM
Ateş	Aksiller ateş > 38 ˚C, 6-72 saat süreyle, ≥3 atak
Karın ağrısı	6-72 saat süreyle, ≥3 atak
Göğüs ağrısı	6-72 saat süreyle, ≥3 atak
Artrit	6-72 saat süreyle, ≥3 atak, oligoartrit
Ailede FMF öyküsü	

2.1.8 Hastalık ağırlık skorlaması

AAA hastalarında hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla Pras ve ark. tarafından kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir. Tablo 5'te gösterildiği gibi yapılan puanlamada başlangıç yaşı, ayda ortalama atak sayısı, artrit, erizipel benzeri eritem, amiloidoz ve günlük kullandığı kolşisin dozu gibi parametreler kullanılarak hafif, orta, ağır hastalık olarak sınıflama yapılmıştır. Hastalığın seyri, ileri dönemlerde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar hakkında izlemde yardımcı olabilecek bir sınıflama yapılmaya çalışılmıştır [82].

Tablo 5: Pras ve ark. tarafından belirlenen hastalık ağırlık skorlaması*

Ağırlık derecesi	Başlangıç yaşı (yıl)	Aylık atak sayısı	Artrit	Erizepel benzeri eritem	Amiloidoz	Kolşisin dozu (mg/G)
0	>31					
1	21-31	< 1				1
2	11-20	1-2	Akut	+		1.5
3	6-10	> 2	Kronik		+	2
4	< 6					>2

* Hastalığın ciddiyeti her bir parametredeki skorların toplamıdır. Skor 3-5 hafif hastalığı, 6-8 orta hastalığı ve ≥ 9 ciddi hastalığı yansıtır.

2.1.9 Ayırıcı tanı

AAA, periyodik ateş sendromları (PAS) arasında yer almaktadır ve ayırıcı tanıda PAS içinde yer alan diğer hastalıklar da düşünülmelidir . PAS, tekrarlayan ateş atakları ile serozal, sinovyal yüzey ve deride lokalize inflamasyonun olduğu genetik hastalıklardır [83]. Periyodik ateş sendromları arasında AAA dışında hiperimmunoglobulin D sendromu (HIDS), tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), Muckle-Wells sendromu (MWS), ailesel soğuk ürtikeri (FCU), periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu (PFAPA) yer almaktadır [84].

2.1.10 Amiloidoz

AAA'nın en önemli ve prognozunu belirleyen komplikasyonu olan amiloidoz, akut faz reaktanı olan serum amiloid A'nın (sekonder amiloidoz) progresif olarak dokularda birikmesi sonucu gelişir. Amiloidoz gelişimi inflamatuar atakların sıklığı veya şiddeti ile doğrudan ilişkili değildir [85]. Amiloidoz öncüsü olan serum amiloid A üretimini, başta TNFα olmak üzere, inflamatuar sitokinler olan IL-1 ve IL-6'nın indüklediği gösterilmiştir [86]. Bu nedenle yüksek IL-6 üretimi, SAA gen ekspresyonunu arttırarak AAA hastalarında amiloid gelişimine katkıda bulunur. Serum amiloid A proteini, 11. kromozomdaki üç genle kodlanan, hepatosit, monosit ve

fibroblastlarda sentezlenen, 104 aminoasitten oluşan bir akut faz proteinidir. SAA, inflamasyon durumlarında serumda kısa sürede 100-1000 kat kadar artar. Fazla miktarda oluşan SAA'nın parçalanması ile, 76 aminoasitlik "aminoterminal insoluble amiloid A proteini" ekstraselüler ortamda ve organlarda birikerek, fonksiyon bozukluğuna neden olur [87] [88].

Tedavi edilmeyen hastaların 1/2-1/3'ünde renal amiloidoz gelişmektedir. Renal amiloidozun gelişimi, preklinik, proteinürik, nefrotik ve üremik evreleri içerir. Preklinik evrenin başlangıcı ve süresi bilinmemektedir, amiloidozun AAA'nın periyodik ataklarının başlamasından sonraki 2 ay ile 14 yıl arasında geliştiği bildirilmektedir. Proteinüri görülmesi ile terminal böbrek yetmezliği gelişmesi arasındaki süre 2-13 yıldır [89]. Yapılan çalışmalarda heredite, etnik farklılık ve çevresel faktörler amiloidoz gelişimi açısından risk faktörleri olarak sayılmaktadır. Amiloidoz gelişme riskinin; Askenazi olmayan Yahudilerde (%80) ve Türklerde (%60) daha yüksek, Askenazi Yahudilerinde ve Araplarda daha düşük olduğu, ailesinde amiloidoz öyküsü olanlarda, olmayanlara göre 6 kat daha fazla olduğu, Ermenistanda yaşayan Ermenilerde, Amerikada yaşayan Ermenilerden daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca SAA1 α/α genotipine sahip AAA'lı hastalarda amiloidoz gelişiminin, 7 kat daha fazla olduğu saptanmıştır [21, 55, 90].

AA tipi sekonder amiloidoz böbrekleri, gastrointestinal sistemi, adrenal bezleri ve dalağı etkilemektedir. Renal tutulumun ilk laboratuvar bulgusu genellikle proteinüridir ve sonunda son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Kolşisin ile tedavi amiloidoz insidansını anlamlı ölçüde azaltır, proteinüri ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimi arasındaki süreyi uzatır. Amiloidoz, AAA ataklarının seyrek ve hafif olduğu hastalarda ve hatta asemptomatik hastalarda da gelişebilmektedir [91] [92].

Amiloidozun kesin tanısı tutulan organ ya da dokudan alınan biyopsi ile konulabilir. Amiloidoz tip AA için, Kongo kırmızısı ile boyanan dokunun, polarize ışık altında elma yeşili çift kırıcılık göstermesi spesifiktir. Tanıda doğruluk oranı, böbrek ve karaciğer biyopsisinde %80-100, submukozayı içeren rektal biyopside %70-80, kemik iliği biyopsisinde %60, karın yağı biyopsisinde %40 ve gingiva biyopsisinde %19 olarak bildirilmektedir [48] [93].

2.1.11 Tedavi

1972 yılında Emir Özkan ve Goldfinger tarafından ayrı ayrı yapılan çalışmalarda kolşisinin tedavi edici özelliği gösterilene kadar AAA tedavisinde psikoterapi, antibiyotik tedavisi, düşük yağlı diyet, analjezik, klorokin, fenilbutazon gibi pek çok yöntem denenmiş ancak sonuç alınamamıştır [94]. Günümüzde tedavide kullanılan kolşisin Karadeniz'in doğu yakasında eski adı Colchis olan yerde yetişen çayır safranı bitkisinden elde edilir (Latince adı colchium). Bu maddenin ilk kez gut hastalığının tedavisinde kullanıldığı sanılmaktadır. 1972 yılında kolşisinin ilk kez kullanılmasının ardından Zemer ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada maddenin AAA ataklarını ve amiloidoz gelişimini önlediğini göstermişlerdir [94].

Kolşisinin hangi mekanizma ile AAA ve amiloidozda etki gösterdiği kesin olmamakla beraber, antiinflamatuar, apopitotik, antimitotik, ve antifibrotik etkileri olduğu bilinmektedir [95]. Polimorf nüveli lökositler tarafından sitokin yapımını düzenlediği ve nötrofillerde alfa selektin ve damar endotelinde e-selektin salınımını değiştirdiği sanılmaktadır [95]. Lökosit kemotaksisini, ekstraselüler boşluğa kollajen transportunu, mitoz için gerekli olan intraselüler fibriler yapıların yerleşimini ve motilitesini engeller [21]. AAA'lı hastaların periton ve diğer serozal sıvıları incelendiğinde C5a inhibtörünün azaldığı saptanmıştır. C5a nötrofillerin o bölgeye kemotaksisini sağlar. AAA'daki kontrolsüz olarak artmış olan inflamasyondan C5a inhibitör eksikliğinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kolşisinin ise bu inflamasyon sürecinin başlangıcında C5a salınımını önlediği ve bu şekilde etki ettiği düşünülmektedir [96].

Kolşisin sadece atak sırasında kullanılırsa ya da o sırada doz artırılırsa etkili değildir. Esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Kolşisinin tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur. Tedaviye ara verilir verilmez ataklar yeniden başlamaktadır [97].

Kolşisin ile yapılan atak proflaksisi sonrası hastaların yaklaşık 2/3'ünde tam iyileşme (remisyon) görüldüğü, 1/3'ünde ise kısmi remisyon (atak sıklığında azalma ve tek semptomlarda düzelme) olduğu belirtilmektedir. Hastaların yaklaşık %5-10'unda bu tedaviye cevap alınamadığı belirtilmektedir [98]. Atakları kolşisin tedavisi ile tam kontrol altına alınamayan hastalarda dahi, kolşisinin uzun dönemde proteinüri ve amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir [99] [98].

Hastaların cevabına göre günlük kolşisin dozu 1-2 mg/gün olup, renal amiloidoz gelişenlerde verilecek doz 2 mg/gün'dür [98]. Çocuklarda doz vücut ağırlığına veya yüzey alanına göre hesaplanabilir. En düşük doz 1-2 yaşındaki çocuklarda günlük 0,25 mg'dır [100]. Kolşisin dozunun beş yaş altı çocuklarda 0,5 mg/gün, 5-10 yaş arası çocuklarda 1 mg/gün ve 10 yaş ve üstünde 1,5 mg/gün şeklinde verilmesi ile tedavide yüksek oranda başarı sağlamıştır [99]. Kolşisinin 2 mg/gün dozunda verilmesine rağmen atakları kontrol altına alınamayan hastalarda ek doz artışının faydalı olmadığı gösterilmiştir [99] [101].

Kolşisinin diyare, pansitopeni, miyopati, karaciğer hasarı, sperm fonksiyon bozukluğu ve daha az sıklıkla döküntü gibi yan etkileri görülebilir. Bu yan etkiler doz azaltılınca veya ilaç kesilince düzelir [80].

Tunca ve ark., kolşisine yanıt alınamayan hastalarda tipik AAA atakları esnasında interferon-alfa (IFN-α) ile semptomları baskılamayı başarmışlardır. Bununla birlikte IFN-α tedavisinin yararı yine aynı grup tarafından yapılan çift kör kontrollü çalışmada doğrulanamamıştır [102]. Calguneri ve ark. ise kolşisin tedavisine ek olarak sürekli IFN-α tedavisinin kolşisine dirençli hastalarda AAA ataklarının kontrol altına alınmasında etkili olabileceğini göstermişlerdir [103].

Son zamanlarda kullanılmakta olan ve etkinliği gösterilmiş bir diğer tedavi seçeneği ise IL-1 reseptör antagonisti anakinradır. Anakinra tedavisi verilen kolşisine dirençli hastalarda yakınmaların belirgin şekilde gerilediği ve yan etkilerin nadir izlendiği bildirilmiştir. En sık izlenen yan etkiler el ve yüzde görülen ürtikeryal döküntüler olup, antihistaminik kullanımı ile kontrol edilebilmektedir [104].

Bir diğer tedavi seçeneği ise etanercept ve infliximab gibi anti-tümör nekroz faktör (anti-TNF) alfa ajanlarıdır. Bu ilaçların kolşisine dirençli AAA hastalarında iyi bir seçenek olduğunu gösteren olgu raporları bildirilmiştir [105].

2.2 Huzursuz Bacak Sendromu

2.2.1 Tanım

Huzursuz Bacak Sendromu (HBS); akşamları ve çoğunlukla geceleri artan, hareketle azalan, dinlenmekle kötüleşen, bacaklarda daha şiddetli olmak üzere

ekstremitelerde şiddetli, hoşa gitmeyen, sevimsiz duyuların (parestezi ve dizestezi) olduğu sensörimotor bir bozukluktur. Semptomlar genellikle bacaklarda, nadiren de kollarda, iki taraflı, simetrik, çoğunlukla geceleri oluşur ve uzun süreli hareketsizlik durumlarında kötüleşip, hareketle düzelir [106]. HBS uyku, kognitif fonksiyonlar, yaşam kalitesi ve mental durum üzerine negatif etkiye sahiptir. %70–80 primer uyku bozukluğu olarak karşımıza çıkar. HBS ilk kez 17. yy'da Sir Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır, ancak Ekbom tarafından klasifiye edilmiştir [107].

2.2.2 Epidemiyoloji

HBS erişkin populasyonun %10'undan fazlasını etkiler [108]. Bu özellikle kuzey Amerika ve Avrupa için geçerlidir. HBS prevelansı etnik ve ırk farklılıklarını düşündürecek şekilde Asya'da yapılan bazı çalışmalarda daha düşük bulunmuştur. Bazen çok genç yaşlarda başlayabilir. Çoğunlukla orta ve ileri yaşlarda başlar ve yaşam boyu devam eder [109]. HBS Prevelansı yaşla artar ve kadınlar arasında daha sık görülür [110]. Özellikle yaşlılarda (>65) daha sık görülmektedir [111].

Ailesel geçiş %25–50 oranında bildirilmiştir ve otozomal dominant geçiş şeklindedir. Bu ailelerde hastalığın semptomlarının izleyen nesillerde daha erken yaşta başladığı belirtilmiştir [111].

2.2.3 Patofizyoloji

Huzursuz bacak sendromu etyopatogenezi henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Semptomatolojisinde en bilinen olay semptomların gece vakitlerinde başlaması, çoğu hastada uykuyla beraber devam etmesi, bacak sallama veya yataktan inip yürümekle semptomların hafiflemesidir. Bu sirkadiyen ritmi sağlayan en önemli faktörün santral sinir sisteminde dopamin sirkülasyonu olduğu, HBS'li hastalarda striato-nigral dopaminerjik sistem ve beyinde demir metabolizmasında bozukluk olduğu iddia edilmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunun dopaminerjik ve demir tedavisinden yarar görmesi, HBS'li hastaların beyin-omurilik sıvılarında kontrol gruplarına göre ferritin oranının düşük, transferrin oranının yüksek bulunması; beyinde demir seviyesinin azalması sonucu dopaminerjik disfonksiyon geliştiği ve semptomların bundan kaynaklandığı hipotezini desteklemektedir [112] [113].

Demir dopamin sentezi için hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörüdür. Demir eksikliğinde normal dopamin sentezi bozulur. Demir ve dopaminin her ikisi de sirkadiyen bir ritm gösterirler ve HBS semptomlarının kötüleştiği gece vakti seviyeleri en düşük düzeydedir. Ayrıca HBS hastalarının genelde yaşlı olmaları, bu kişilerin düşük demir depoları ve düşük ferritin seviyelerine sahip olması, HBS'ye predispozisyon oluşturan üremi ve gebelik gibi durumların azalmış demir depolarıyla seyretmesi, demirin etyopatogenezdeki önemini destekleyen bulgulardır [114] [115].

2.2.4 Klinik Formlar

1. İdiopatik (primer) HBS

2. Semptomatik (sekonder) HBS

Hastaların büyük çoğunluğu otozomal dominant geçiş gösterebilen idiyopatik HBS formudur [116]. HBS semptomlarının gelişimini artırdığı bilinen üremi, hiposideremi, romatoid artrit gibi bazı patolojik veya gebelik gibi spesifik durumlar ile ilişkili bütün HBS formları "sekonder HBS" olarak adlandırılır. Hatta periferal nöropati, spinoserebellar ataksi, Parkinson hastalığı ve miyelopati gibi bazı nörolojik hastalıkları da içerebilir [116]. HBS, özellikle demir eksikliği başta olmak üzere birçok hastalığa sekonder görülebilir. İlaçlar da sebep olabilir. HBS şu hastalıklarla ilişkilidir: anemi (%20–30), gebelik (%11–27), üremi (%20–30), nöropati (%28,6), RA (%25–30), Parkinson hastalığı (%7,9), tip 3 serebellar ataksi ve dikkat eksikliği hastalığı (%13). HBS"nin tüm formları anormal serebral demir metabolizması içermektedir. Dopaminerjik tedavinin dramatik cevabı bazal ganglion fonksiyon bozukluğu hipotezini desteklemektedir [117].

2.2.5 Tanı

HBS tanısında en önemli yöntem, hastalığın iyi bilinmesi ve ayırıcı tanıda düşünülmesidir. Bu nedenle HBS tanısı için çeşitli kriterler geliştirilmiş ve çocuklara göre düzenlenmiştir. 2002 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından kabul edilmiş "çocuklar için HBS kriterleri" belirlenmiştir [118]. Çocuklarda HBS tanısı koymak erişkinlere göre daha zor olmaktadır. Tanı için gerekli kriterler çocuğun yaşı ve mental gelişimi ile ilişkili olarak dil problemine takılmaktadır. Çocuklarda tanı

koyarken, HBS'nin otozomal dominant şekilde kalıtıldığı, ailesinde HBS tanısının olmasının olasılığı arttırdığı gözönünde bulundurulmalıdır. Çocukluk çağında HBS ile ilgili çok az yayın bulunmaktadır. Ancak günümüzde bu sayı artmaktadır. Bu çocukların bazıları dikkat eksikliği-hiperaktivite sendromu (DEHS) olarak eksik ya da yanlış tanı alabilmektedirler. Son çalışmalar DEHS olan çocuklar ile HBS arasında yakın ilişkinin olduğunu, DEHS olan çocuklarda daha sık HBS saptandığını, hatta HBS'nin DEHS'nin bir semptomu olabileceğini belirtmektedir. Bu nedenle hiperaktif çocukların ayırıcı tanısında mutlaka HBS de düşünülmelidir. Böylece hem gereksiz yere incelemelerin yapılması, hem de yan etkisi fazla olan tedavilerin uygulanması önlenebilinir. Çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi, bacaklarda rahatsızlık hissi, uykuya dalma ve uykunun sürdürülememesi problemleri görülebilir. Bazı çocuklarda HBS'ye bağlı rahatsızlık hisleri, "büyüme ağrısı" tanısı ile yanlış olarak değerlendirilmektedir. Bacak ağrısı olmayan ya da çok ılımlı olan vakalarda uyku sırasında görülen bacak atmaları öykünün derinleştirilmesi için uyarıcı olabilir [119].

Çocuklarda 'Huzursuz Bacak Sendromu' tanı kriterleri:

A. Gerekli kriterler: Çocuklarda HBS tanısı için mutlaka gerekli kriterlerdir;
    1. Genellikle bacaklarda rahatsız edici hissin eşlik ettiği ya da neden olduğu bacakları hareket ettirme dürtüsünün olması (bazen hareket ettirme dürtüsü rahatsız edici his olmadan da gerçekleşebilir ya da bacaklara ek olarak kollarda ya da vücudun diğer bölümlerinde de oluşabilir.)
    2. Hareket ettirme dürtüsünün ya da rahatsız edici hislerin, dinlenme, oturma ya da uzanma gibi hareketsiz dönemlerde başlaması ya da kötüleşmesi
    3. Hareket ettirme dürtüsünün ya da rahatsız edici hislerin, hareket ile, en azından aktivitenin devam ettiği sürece, kısmi ya da tam olarak azalması
    4. Hareket ettirme dürtüsünün ya da rahatsız edici hislerin, akşam ya da gece saatlerinde artması, ya da sadece akşam ya da gece saatlerinde oluşması (var olan bulguların ciddi olduğu zamanlarda, gece saatlerindeki artış fark edilmeyebilinir, ancak daha önceki dönemlerde mutlaka olmalıdır.)

5. Çocuk kendi kelimeleriyle, tutarlı bir şekilde, bacak rahatsızlığını ifade etmeli (tanımlamalar yaşa bağlı olarak değerlendirilmelidir.)

Ya da ilk dört kriterin olması ve aşağıda belirtilen destekleyici üç kriterden en az iki tanesi olmalı;

- Yaşına göre uyku bozukluğu olması
- Anne, baba ya da kardeşinde HBS tanısı olması
- Çocukta polisomnografik olarak, uyku sırasında saatte beş ya da daha fazla periyodik ekstremite hareketi indeksi saptanması

B. İlişkili klinik özellikler: Bu özellikler hastanın tanısına ek bilgiler sağlayabilir;
   1- Bazı belirlenmiş paternleri izleyen doğal klinik gidiş olması
   2- Tıbbi değerlendirme ve fizik incelemenin normal olması

2.3 Büyüme Ağrısı

Büyüme ağrıları, 3-12 yaş arası çocuklarda genellikle bacaklarda (dizin arkası, uyluk ve baldırlarda), daha az sıklıkla bacaklara ek olarak kollarda da görülebilen, akşam ve gece vakti ortaya çıkan, uykudan uyandıran, birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürebilen ve nedeni bilinmeyen ağrılar olarak tanımlanmaktadır [120]. Büyüme ağrısı; kas-iskelet sistemi ağrısı ile başvuran çocuklarda en sık yakınma nedenleri arasındadır [121]. Görülme oranı %3-49 arasında değişmektedir [18]. Bu ağrılar genellikle bacaklarda görülür. Bazı çocuklar bacaklara ek olarak kollarda da ağrıdan yakınırlar ancak sadece kollarda görülmesi çok nadirdir. Geceleri artar ve bazen çocuğu uykudan uyandıracak kadar şiddetli olabilir [19]. Çocuğun gün içindeki aktivitesini sınırlamaz. Fizik muayene ve laboratuvar testleri normaldir [18]. Büyüme ağrısının etyolojisi henüz net olarak ortaya konulmamıştır. Büyüme, hiperaktivite ve yorgunluk, anatomik ve biyomekanik faktörler, düşük ağrı eşiği ve ailesel predizpozisyon öne sürülen teorilerdir [18]. Büyüme ağrısı kriterleri aşağıda belirtildiği gibidir [18]:

Büyüme ağrısı kriterleri:

- Temel kriterler:

  1-Her iki bacakta ağrı olması

  2-Bacak ağrısı şikayetlerinin 3-12 yaş arasında başlamış olması

  3-Bacak ağrısı şikayetinin tipik olarak gün sonunda ya da gece ortaya çıkması

  4-Bacak ağrısının aktivitede önemli bir kısıtlılığa ya da topallamaya neden olmaması

- Dışlama kriterleri:

  1-Büyüme ağrısı ile uyumlu olmayan şiddette ağrı paterni

  2-Herhangi bir ortopedik bozukluk belirtisi olması

  3-Spesifik testlerde herhangi bir anormallik olması (x-ray, kemik taramaları, kan testleri)

- Büyüme ağrısının ek özellikleri:

  1-En az üç ay devam eden ağrı

  2-Bacak ağrılarının görülmediği günlük, haftalık ya da aylık periyodların olması

  3-Sabahları bacak ağrısı şikayetinin olmaması

  4-Genel iyilik hali ile ilişkili bir eksikliğinin olmaması

- Büyüme ağrısının temel kriterlerinden üç ya da dördü karşılanıyorsa, dışlama kriterlerinden herhangi biri de yoksa, hastanın ağrısı 'büyüme ağrısı' olarak sınıflandırılır.

- Ek özellikler belirsiz vakaları tanımlamak içindir.

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Kasım 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'na başvurmuş, 2-17 yaş arasında olan ve bölümümüzce uluslararası tanı ölçütlerine göre AAA tanısı konup izleme alınmış 60 hasta ardışık olarak dahil edilmiştir. Çalışma kesitsel özelliktedir.

Ailevi Akdeniz ateşi dışında başka bir kronik hastalığa sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy ve kilo), ailede AAA öyküsü varlığı, hastalık belirtilerinin başlangıç yaşı, hastalığın izlem süresi, bacak ağrıları dahil AAA semptom ve bulguları, AAA genetik mutasyonu, kolşisin dozu ve kullanım süresi, hastanın tedaviye uyumu, Pras ve ark. tarafından belirlenen hastalık ağırlık skorlamasına göre hastalık ciddiyet skoru, hastaların rutin poliklinik kontrolleri sırasında yapılan laboratuar tetkiklerinden serum CRP düzeyi, hemoglobin, ferritin, serum demir bağlama kapasitesi, serum demir düzeyi kaydedilmiştir. Huzursuz bacak sendromu ve büyüme ağrısı kriterleri oluşturulan bir form ile sorgulanmış ve yaş grubuna uygun uyku ve yaşam kalitesi anketleri uygulanmıştır. Anketler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD'da görev yapmakta olan kıdemli asistanlar tarafından uygulanmıştır.

Kontrol grubu olarak Sağlam Çocuk Polikliniği'mize başvuran, herhangi bir kronik hastalığı olmayan 70 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunda da huzursuz bacak sendromu ve büyüme ağrısı tanı ölçütlerinin sorgulandığı bir form ile uyku kalitesi anketleri uygulanmıştır.

3.1 Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi

Çocukların uyku alışkanlıklarını ve uyku ile ilişkili sorunlarını araştırmaya yönelik olarak 2000 yılında Owens ve arkadaşları tarafından geliştirilen Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) (Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi) kısaltılmış formu toplam 33 maddeden oluşmaktadır. Ölçekte yatma zamanı direnci (1,3,4,5,6,8. maddeler), uykuya dalmanın gecikmesi (2. madde), uyku süresi (9,10,11. maddeler), uyku kaygısı (5,7,8,21. maddeler), gece uyanmaları (16,24,25. maddeler), para-somniler (12,13,14,15,17,22,23. maddeler), uykuda solunumun bozulması (18,19,20.

maddeler), gün içinde uykululuk (26,27,28,29,30,31,32,33. maddeler) şeklinde sıralanabilen sekiz alt ölçek tanımlanmıştır. Ölçek, anne-baba tarafından geriye dönük olarak doldurulmaktadır. Anne-babadan çocuğun uyku alışkanlıklarını bir önceki hafta üzerinden değerlendirmeleri istenmektedir. Ölçekteki maddeler genellikle (belirtilen davranış haftada 5-7 kez oluyorsa):3, bazen (haftada 2-4 kez oluyorsa): 2 ve nadiren (haftada 0-1 kez oluyorsa): 1 şeklinde kodlanmakta; 1,2,3,10,11 ve 26. maddeler ters kodlanmaktadır (genellikle: 1, bazen: 2 ve nadiren: 3). Otuz ikinci ve 33. maddeler de uykusu gelmez: 0, çok uykusu gelir:1, uyuyakalır: 2 olarak kodlanmaktadır. Toplamda elde edilen 41 puan kesim noktası olarak kabul edilmekte ve bunun üzerindeki değerler 'klinik düzeyde anlamlı' olarak değerlendirilmektedir. Ankette ayrıca çocuğun uyku alışkanlıkları (yatma saati, bütün gün boyunca uykuda geçirdiği süre, gece uyandığında uyanık kaldığı süre) ile ilgili açık uçlu üç soru bulunmaktadır.

3.2 Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKO)

ÇİYKO 2-18 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerin sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini ölçebilmek için Varni ve arkadaşları tarafından yaklaşık 15 yıllık çalışma sonucu 1999 yılında geliştirilmiş bir yaşam kalitesi ölçeğidir [122]. Dünya Sağlık örgütünün tanımladığı sağlıklılık halinin özellikleri olan fiziksel sağlık, duygusal işlevsellik ve sosyal işlevsellik alanlarını sorgulamaktadır. Bunun yanında okul işlevselliği de sorgulanmaktadır. Puanlama 3 alanda yapılmaktadır. İlk olarak ölçek toplam puanı (ÖTP), ikinci olarak fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), üçüncü olarak duygusal, sosyal ve okul işlevselliğini değerlendiren madde puanlarının hesaplanmasından oluşan psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) hesaplanmaktadır [122]. Genel yaşam kalitesi ölçeklerinden olan ÇİYKÖ okul ve hastane gibi geniş popülasyonlarda, hem sağlıklı hem de hastalığı olan çocuk ve ergenlerde kullanımı uygun olan 23 maddelik bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Maddeler 0–100 arasında puanlanmaktadır. Sorunun yanıtı hiçbir zaman olarak işaretlenmişse 100, nadiren olarak işaretlenmişse 75, bazen olarak işaretlenmişse 50, sıklıkla olarak işaretlenmişse 25, hemen her zaman olarak işaretlenmişse 0 puan almaktadır. ÇİYKÖ toplam puanı ne kadar yüksek ise, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyi algılanmaktadır. ÇİYKÖ'nün kısa olması, yaklaşık 5–10 dakikalık bir sürede doldurulabiliyor olması, araştırmacı tarafından uygulanmasının ve puanlamasının kolay olması en önemli özelliklerindendir [122].

3.3 İstatistik analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS Inc, Chicago, USA) 16.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Veriler uygunluğuna göre ortalama ± standart sapma olarak veya median ve interquartil aralık şeklinde ifade edildi. Kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak verildi. İkili gruplar arasındaki sürekli değişkenlerin farkını incelemek için öncelikle Kolmogorov-Smirnov testi ile bu verilerin normal dağılıp dağılmadığı değerlendirildi: normal dağılım göstermesi halinde Student t test, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İkili gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. P değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Değişkenler arasındaki korelasyon Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0.10-0.29 arasında ise zayıf korelasyon, 0.30-0.49 orta korelasyon ve ≥ 0.50 ise güçlü korelasyon olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLERİN SUNULMASI

Çalışmaya 60 hasta, 70 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 8.9 ± 3.8, kontrollerin ortalama yaşı 9.8 ± 3.7 idi. Aralarında anlamlı fark saptanmadı (p=0.2). Hastaların 29'u kız, 31'i erkek iken sağlıklı kontrollerin 36'sı kız, 34'ü erkek idi. Cinsiyet açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,43). Hastaların ortalama izlem süresi 39 ay, ortalama hastalık başlangıç yaşı 4.2 yaş, ortalama hastalık ciddiyet skoru 6.3, ortalama kolşisin dozu 0.98 mg/gün, ortalama CRP değeri 6.2 mg/L, ortalama hemoglobin değeri 12.6 gr/dL olarak saptandı.

Tablo 6: Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

	N	Minimum	Maksimum	Mean	SD*
Yaş (yıl)	60	2	17	8.942	3.8862
İzlem süresi (ay)	60	2	144	39.1	29.7548
Başlangıç yaşı	60	0	15	4.275	3.5228
Kolşisin dozu (mg/gün)	60	0.5	2	0.988	0.3863
Ciddiyet skoru	60	4	10	6.3	1.239
CRP (mg/L)	59	0.2	86	6.225	13.4650
Hb (gr/dL)	60	9.7	14.6	12.673	1.0395

* Standart deviasyon (sapma)

Hastaların 14'ü hafif (%23.3), 42'si orta (%70) ve dördü ağır (%6.7) hastalık ciddiyet skoruna sahipti.

Hastaların 19'unda heterozigot (%32), 17'sinde homozigot (%28), 20'sinde birleşik heterozigot (%33), dördünde birleşik homozigot (%7) mutasyonlar mevcuttu.

Tablo 7: Ailevi Akdeniz ateşi hastalarının MEFV genotipi

MUTASYON	N(%)
R202Q	6 (%10)
R202Q/ R202Q	3 (%5)
E148Q	7 (%11.66)
E148Q/ E148Q	1 (%1.66)
M694V	4 (%6.66)
M694V/ M694V	8 (13.33)
M680I	1 (%1.66)
M680I/ M680I	1 (%1.66)
V726A	2 (%3.33)
K695R	1 (%1.66)
M694V/ M694V/ R202Q/ R202Q	4 (%6.66)
M694V/ R202Q	4 (%6.66)
R202Q/A744S	1 (%1.66)
M694V/ R202Q/ M680I	2 (%3.33)
R202Q/ E148Q	4 (%6.66)
R202Q/S339F	1 (%1.66)
E148Q/ M694V	2 (%3.33)
E148Q/ M680I	1 (%1.66)
M694V/ M680I	1 (%1.66)
M694V/ V726A	1 (%1.66)
V726A/E251K	1 (%1.66)
M694V/ R202Q/ E148Q	2 (%3.33)
M694V/ R202Q/I729V	1 (%1.66)
M694V/ R202Q/ V726A	1 (%1.66)

Ailevi Akdeniz ateşi olan hastaların başvuru semptomları incelendiğinde 44 hastada ateş (%74.6), 50 hastada karın ağrısı (%83.3), 13 hastada göğüs ağrısı (%21.7), 31 hastada artrit (%51.7), 2 hastada erizipel (% 3.3), 27 hastada egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı (EİBA) bulgusu (%45) saptandı. Hasta grubunda başvuru yakınması olarak en fazla karın ağrısı, en az erizipel saptandı. Tablo 8'de başvuru semptomları ayrı ayrı belirtildi.

Tablo 8: Hastaların başvuru yakınmaları

	N	%
Ateş	44	74.6
Karın ağrısı	50	83.3
Göğüs ağrısı	13	21.7
Artrit	31	51.7
Erizipel	2	3.3
EİBA	27	45

Toplam 31 hastada (51.7) ailede AAA öyküsü mevcuttu. Hastaların tedavi uyumu tamdı.

Dokuz hastada (% 15) anemi saptandı. Hastaların anemisi demir eksikliği anemisi ile uyumlu değildi.

Altmış hastanın 10'u ve 70 sağlıklı kontrolün 10'u büyüme ağrısı (BA) tanı ölçütlerini karşılıyordu. Hasta grubunda üç çocuk (%5) ve kontrol grubunda yedi çocuk (%10) HBS tanı ölçütlerini karşılıyordu.

4.2. GRUP KARŞILAŞTIRMALARI

Hasta ve kontrol grubu arasında büyüme ağrısı ölçütlerini doldurma açısından anlamlı fark yoktu (p=0.44). Her iki grup arasında HBS tanı ölçütlerini karşılama açısından anlamlı fark yoktu (p=0.23) (Tablo 9).

Total uyku skoru hasta grubunda 48.1 ± 8 iken kontrol grubunda 45.3 ±7 bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında total uyku skorları açısından anlamlı fark vardı (p=0.03) (Tablo 10).

Tablo 9: Büyüme ağrısı ve Huzursuz Bacak Sendromu tanı ölçütlerini karşılama açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması

		Hasta (n=60)	Kontrol (n=71)	P değeri*
BA	var	10	10	0.44
	yok	50	60	
HBS	var	3	7	0.23
	yok	57	63	

***** Ki kare testi, p<0.05 anlamlı

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun uyku skorları açısından karşılaştırılması

	Grup	N	Mean	Std. Deviasyon	P değeri*
Uyku skoru	Hasta	60	48.13	8.02	0.03
	Kontrol	70	45.29	7.05	
Yatış saati (xx:yy)	Hasta	60	22:32	0:59	0.43
	Kontrol	70	22:19	0:54	
Toplam uyku (saat)	Hasta	60	9.52	1.41	0.27
	Kontrol	70	9.27	1.18	
Uyandığında uyanık kalma (dakika)	Hasta	54	8.70	6.65	0.27
	Kontrol	48	7	9.06	
Uyanma saati (xx:yy)	Hasta	60	7:58	1:46	0.06
	Kontrol	70	7:56	1:02	

*Student T test, p<0.05

Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda büyüme ağrısı olan ve olmayan hastaların uyku skorları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, p=0.18 ve p=0.29). Benzer şekilde hasta ve kontrol gruplarında HBS'si olan ve olmayan hastaların uyku skorları arasında da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, p=0.86 ve p=0.65). Ayrıca hasta grubunda EİBA yakınması olan ve olmayan hastaların uyku skorları arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.22).

Hasta grubunda EİBA ile BA arasında anlamlı ilişki bulundu. EİBA olan toplam 27 hastanın sekizi BAölçütlerini karşılarken, EİBA olmayan 33 hastanın ikisi BA ölçütlerini karşılıyordu (p=0.015) (Tablo 11).

Tablo 11: Egzersizle indüklenen bacak ağrısı bulgusu pozitif ve negatif olan hastalarda büyüme ağrısı oranının karşılaştırılması

	EİBA(+)	EİBA(-)	P değeri*
BA(+)	8	2	0.015
BA(-)	19	31	

*Ki kare, p<0.05 anlamlı

EİBA olup da büyüme ağrısı tanımını karşılayan ve karşılamayan çocukları ateş, peritonit, plörit, artrit ve erizepel benzeri eritem gibi hastalığın diğer klinik bulguları ve ailede AAA öyküsü açısından karşılaştırdığında ayırt ettirici bir fark bulunmadı (Tablo 12). Ayrıca her iki grup arasında hastalığın semptomlarının ilk başlama yaşı ve şu anki hasta yaşı açısından da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.65 ve p=0.69). Bununla birlikte, EİBA olup da büyüme ağrısı tanımını karşılayan hastaların karşılamayan hastalara göre hastalık ciddiyet skoru anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı (p=0.022).

Hastaların 22'si altı yaşından küçük olduğu için yaşam kalitesi anketleri ebeveynleri tarafından dolduruldu. Geri kalan 38 hastanın hem kendisi hem de ebeveyni tarafından bu anketler doldurudu. Hasta ve ebeveyni tarafından doldurulan anketlerin total skorunun korelasyonu anlamlı şekilde güçlü bulundu (r=0.89, p<0.01). Yaşam kalitesi anketlerinin alt grup skorlarının birbirleri ile korelasyonları tablo 13'de sunulmuştur.

Tablo 12: Egzersizle indüklenen bacak ağrısı bulgusu olup büyüme ağrısı ölçütlerini karşılayan hastalar ve karşılamayan hastaların hastalık bulguları açısından karşılaştırılması

	EİBA(+) BA(+)	EİBA(+) BA(-)	P değeri*
Aile öyküsü (+)	**3**	**8**	**0.82**
Aile öyküsü (-)	**5**	**11**	
Ateş (+)	**5**	**15**	**0.37**
Ateş (-)	**3**	**4**	
Peritonit (+)	**6**	**17**	**0.33**
Peritonit (-)	**2**	**2**	
Plörit (+)	**2**	**7**	**0.55**
Plörit (-)	**6**	**12**	
Artrit (+)	**6**	**8**	**0.12**
Artrit (-)	**2**	**11**	
Erizipel (+)	**1**	**0**	**0.29**
Erizipel (-)	**7**	**19**	

*Ki kare, $p<0.05$ anlamlı

Hasta grubunda total uyku skoru ve yaşam kalitesi total ebeveyn skoru arasında anlamlı ters korelasyon bulundu ($r=0.45$, $p<0.01$). Bununla birlikte, total uyku skoru ile hastanın yaşı, kullanmakta olduğu kolşisin dozu, CRP ve hemoglobin düzeyleri ve hastalık ciddiyet skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 14). Yaşam kalitesi parametresi olarak her hastada mevcut olduğu ve hastaların kendilerinin doldurduğu ölçek sonuçları ile de iyi korele olduğu için "total ebeveyn skoru" kullanıldı. Yaşam kalitesi total ebeveyn skoru hastanın yaşı, kullanmakta olduğu kolşisin dozu ve hastalık ciddiyet skoru ile anlamlı şekilde ters korele bulundu (Tablo 13).

Tablo 13: Yaşam kalitesi anketlerinin skor korelasyonları

	Total	Fiziksel	Psikososyal	Duygusal	Sosyal	Okul	Total ebeveyn	Fiziksel ebeveyn	Psikososyal ebeveyn	Duygusal ebeveyn	Sosyal ebeveyn
Fiziksel	**0.857** **0.000**										
Psikososyal	**0.919** **0.000**	**0.585** **0.000**									
Duygusal	**0.755** **0.000**	**0.447** **0.006**	**0.850** **0.000**								
Sosyal	**0.739** **0.000**	**0.511** **0.001**	**0.771** **0.000**	**0.559** **0.000**							
Okul	**0.740** **0.000**	**0.463** **0.004**	**0.812** **0.000**	**0.504** **0.001**	**0.413*** **0.011**						
Total ebeveyn	**0.892** **0.000**	**0.813** **0.000**	**0.783** **0.000**	**0.599** **0.000**	**0.521** **0.001**	**0.747** **0.000**					
Fiziksel ebeveyn	**0.799** **0.000**	**0.836** **0.000**	**0.618** **0.000**	**0.488** **0.002**	**0.428** **0.008**	**0.556** **0.000**	**0.865** **0.000**				
Psikososyal ebeveyn	**0.850** **0.000**	**0.696** **0.000**	**0.807** **0.000**	**0.612** **0.000**	**0.530** **0.001**	**0.786** **0.000**	**0.939** **0.000**	**0.645** **0.000**			
Duygusal ebeveyn	**0.709** **0.000**	**0.559** **0.000**	**0.692** **0.000**	**0.711** **0.000**	**0.374*** **0.023**	**0.564** **0.000**	**0.765** **0.000**	**0.513** **0.000**	**0.834** **0.000**		
Sosyal ebeveyn	**0.774** **0.000**	**0.726** **0.000**	**0.662** **0.000**	**0.425** **0.009**	**0.729** **0.000**	**0.488** **0.002**	**0.767** **0.000**	**0.530** **0.000**	**0.807** **0.000**	**0.514** **0.000**	
Okul ebeveyn	**0.648** **0.000**	**0.481** **0.003**	**0.653** **0.000**	**0.371*** **0.024**	**0.260** **0.120**	**0.882** **0.000**	**0.792** **0.000**	**0.535** **0.000**	**0.825** **0.000**	**0.550** **0.000**	**0.503** **0.000**

Üstteki rakam r değerini (korelasyon katsayısı), alttaki rakam p değerini tanımlar.

**Pearson korelasyon katsayısı, 0.01'in altındaki korelasyon anlamlı

* Pearson korelasyon katsayısı, 0.05'in altındaki korelasyon anlamlı

Tablo 14: Total uyku skoru ve yaşam kalitesi total ebeveyn skorunun hastalık parametreleri ile korelasyonları

	Yaş	Kolsisin dozu	CRP	Hb	Ciddiyet skoru	Total ebeveyn skoru
Baslangıc yaşı	,693(**) ,000					
Kolsisin dozu	,666(**) ,000					
CRP	-,072 ,589	-,055 ,679				
Hb	,258(*) ,046	,018 ,891	-,123 ,353			
Ciddiyet Skoru	,108 ,414	,380(**) ,003	-,024 ,855	-,111 ,399		
Total ebeveyn skoru	-,281(*) ,030	-,412(**) ,001	,049 ,714	,037 ,781	-,282(*) ,029	
Uyku skoru	,029 ,829	,092 ,484	-,084 ,526	-,070 ,594	,093 ,480	-,450(**) ,000

Hasta grubunda anemi ile BA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.68) (Tablo 15).

Tablo 15: Büyüme ağrısı ve anemi ilişkisi

	BA(+)	BA(-)	P değeri*
Anemi (+)	1	8	0.62
Anemi (-)	9	42	

*Ki kare, p<0.05 anlamlı

Anemi, HBS benzeri bulgulara yol açabileceği için HBS ve anemi arasındaki ilişki araştırıldı. Hasta grubunda anemi ile HBS arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.36) (Tablo 16).

Tablo 16: Huzursuz Bacak Sendromu ve anemi ilişkisi

	HBS(+)	HBS(-)	P değeri*
Anemi (+)	1	8	0.36
Anemi (-)	2	49	

*Ki kare, p<0.05 anlamlı

Tüm çalışma grubunda büyüme ağrısı ölçütlerini dolduran sadece bir çocuk HBS tanı ölçütlerini de karşılıyordu. Çalışmamızda büyüme ağrısı ve HBS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17: Büyüme ağrısı ve Huzursuz Bacak Sendromu ilişkisi

	BA(+)	BA(-)	P değeri*
HBS(+)	1	9	0.62
HBS (-)	19	101	

*Ki kare, p<0.05 anlamlı

Tüm çalışma grubunda cinsiyet ile büyüme ağrısı arasında anlamlı ilişki yoktu (ki kare p=0.33). Tüm çalışma grubunda cinsiyet ile HBS arasında anlamlı ilişki yoktu (ki kare p=0.19).

M694V homozigot olan 12 hasta diğer mutasyonlara sahip hastalarla EİBA, büyüme ağrısı ve HBS oranları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.69, p=1 ve p=0.37).

TARTIŞMA

Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı (EİBA) AAA hastalarında oldukça sık görülen bulgulardan biridir ve hastalığın minör tanı ölçütleri arasındadır [58]. Uzun ayakta kalış ve yürüyüşlerin tetiklediği gün sonunda ortaya çıkan genellikle bacak ön kısımlarında, ayak bileklerinde ve ayaklarda görülen ağrılardır. Huzursuz bacak sendromu (HBS) ve büyüme ağrısı (BA) çocukluk çağında görülen ve bacak ağrılarına yol açan diğer iki önemli sebeptir. Bu çalışmanın amacı bacak ağrısı çeken AAA tanılı çocuklarda HBS ve büyüme ağrısı ölçütlerinin karşılanıp karşılanmadığını araştırmaktı. Çalışmamızın sonuçlarına göre AAA hastaları ve sağlıklı çocuklar arasında HBS ve büyüme ağrısı tanı ölçütlerini doldurma açısından anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte, EİBA yakınması olan hastalarda büyüme ağrısı ölçütlerini doldurma oranının bu yakınması olmayan çocuklara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu. Egzersizle indüklenen bacak ağrısı ve HBS arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı. Bildiğimiz kadarı ile bu çalışma literatürde AAA hastalarında büyüme ağrısı ve HBS sıklığının araştırıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Hasta grubumuzda EİBA görülme oranı % 45 idi. AAA tanılı hastalar artralji ve miyalji sıklığı açısından karşılaştırıldığında Türk toplumunda artralji ve miyalji görülme sıklığı Arap ve Yahudi toplumlara göre daha fazladır [123, 124]. Eshed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmaya katılan 170 AAA hastasında EİBA görülme oranı %58.2 olarak saptanmıştır [11]. Majeed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmaya katılan 264 AAA hastasının %25'inde myalji semptomu mevcuttu, bunun ise %81'i egzersiz ilişkili miyaljiydi. [123]. Ertekin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada AAA tanısı ile izlenmekte olan Türk çocuklarında artralji görülme oranı %55.8, miyalji görülme oranı %26.2 olarak saptanmıştır [91]. Ülke çapında yapılan çok merkezli bir çalışmada AAA hastalarında miyalji görülme sıklığı %39.6 idi [27]. Buskila ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAA hastalarında artralji görülme sıklığı %39, miyalji görülme sıklığı %35 olarak saptanmıştır [57]. Hasta grubumuzda tekrarlayan artrit görülme oranı ise % 51.7 idi. Ülke çapında yapılan çok merkezli bir çalışmada AAA hastalarında tekrarlayan artrit görülme sıklığı %47.4 idi [27]. Öztürk ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada AAA hastalarında tekrarlayan artrit görülme sıklığı %49 olarak saptandı [126]. Yine Rami A. Jarjour ve Sumaya Al-Berrawi tarafından yapılan AAA tanısı ile izlenmekte

olan Suriyeli çocuklarla yapılan bir çalışmada tekrarlayan artrit görülme sıklığı %26.2 idi [127].

Çalışmamızda EİBA yakınması olan çocukların büyüme ağrısı ölçütlerini karşılama oranının bu yakınması olmayan hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı. Egzersizle indüklenen bacak ağrısı olan toplam 27 hastanın sekizi büyüme ağrısı tanımını da karşılarken, EİBA olmayan 33 hastanın ikisi büyüme ağrısı tanımını karşılıyordu. Bu sonuç bize büyüme ağrısından şüphelenilen çocuklarda – EİBA ile benzer yakınmaların görülebileceğinden dolayı - AAA tanı ölçütlerinin dikkatle sorgulanması gerektiğini düşündürdü. Egzersizle indüklenen bacak ağrısı olup da büyüme ağrısı tanımını karşılayan ve karşılamayan çocukları ateş, peritonit, plörit, artrit ve erizipel benzeri eritem gibi hastalığın diğer klinik bulguları ve ailede AAA öyküsü açısından karşılaştırdığımızda ise ayırt ettirici bir fark bulamadık.

Huzursuz bacak sendromu primer olabileceği gibi pek çok hastalığa sekonder de gelişebilir. HBS, özellikle demir eksikliği başta olmak üzere birçok hastalığa sekonder görülebilir. HBS şu hastalıklarla ilişkilidir: anemi (%20–30), gebelik (%11–27), üremi (%20–30), nöropati (%28,6), RA (%25–30), Parkinson hastalığı (%7,9), tip 3 serebellar ataksi ve dikkat eksikliği hastalığı (%13) [117]. Çalışmamızın sonuçları, AAA hastalığının HBS bulgularına yol açan sekonder hastalıklar arasında olmadığını düşündürmüştür.

Çalışmamızın diğer bir önemli bulgusu ise hasta grubunda sağlıklı çocuklara göre uyku kalitesinin daha düşük olduğunun gösterilmesi idi. Bu bulgular yakın geçmişte yaptığımız ve AAA'lı hastalarda literatürde ilk kez uyku kalitesini değerlendiren çalışmamızın sonuçlarını destekledi [16]. Çalışmamızda diğer çalışmamızı destekler şekilde AAA tanılı hastalarda total uyku skoru kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksekti. Yatış saati, toplam uyku süresi, uyandığında uyanık kalma, uyanma saati skorları arasında AAA hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Her iki çalışmada da total uyku skoru, CRP ve hastalık ciddiyet skoru arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Bununla birlikte, geçmiş çalışmamızda EİBA yakınması olan hastalarda daha bozuk uyku kalitesi skorları saptanmışken, şimdiki çalışmamızda EİBA ile total uyku skoru arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında nadiren kronik artrit ve kronik böbrek yetmezliği gibi zayıflatıcı fiziksel etkiler görülebilmektedir ve bu etkiler uyku problemlerine yol açmaktadır [128, 129]. Bu çalışmamızda da önceki çalışmamızda olduğu gibi hiçbir hastada kronik artrit ve kronik böbrek yetmezliği bulguları yoktu. Daha önce yapılan çalışmalarda çocuklarda ve adölesanlarda kronik ve sürekli olan ağrıların uyku kalitesini bozduğu gösterilmiştir [130-132]. AAA tanısı ile izlenmekte olan hastaların önemli bir kısmında EİBA ve egzersiz ilişkili miyalji yakınmaları mevcuttur. Çalışmamızda da hasta grubumuzda EİBA görülme oranı % 45 idi. Uzun ayakta kalış ve yürüyüşlerin tetiklediği gün sonunda ortaya çıkan bu ağrılar birkaç saat içinde geçebildiği gibi bütün gün boyunca da sürebilmektedir [123]. EİBA ve miyaljinin AAA hastalarında uyku kalitesini bozan etmenlerden biri olduğu düşünülmektedir [16].

Kronik hastalığı olan çocuklar hayat kalitelerini etkileyen hem fiziksel hem de pisikososyal birçok problemle karşılaşmaktadır. Hastalığın bir çocuğun hayatını nasıl etkilediğinin değerlendirilmesinde fiziksel ölçekler tek başına yeterli değildir [133]. Bu yüzden bu çalışmada uyku kalitesinin yanı sıra hastaların yaşam kalitelerini de geçerli ve güvenilir ölçeklerle değerlendirdik. Hayat kalitesinin değerlendirilmesinde, Türk çocuklarında geçerli ve uygulanabilir olması, geniş yaş aralığı skalasının olması ve kısa zamanda tamamlanabilir özellikte olması nedeniyle PedsQL (ÇİYKO) 4.0 kullandık [122, 134]. ÇİYKO, Dünya Sağlık örgütünün tanımladığı sağlıklılık halinin özellikleri olan fiziksel sağlık, duygusal işlevsellik ve sosyal işlevsellik alanlarını sorgulamaktadır. Bunun yanında okul işlevselliği de sorgulanmaktadır. Çalışmamız, daha önceki çalışmaları destekler nitelikte olup, AAA hastalığının yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini göstermektedir [133, 135, 136]. Daha önce okul çağı yaş grubunda AAA hastalığı ile takipli olan hastalarda hayat kalitesinin değerlendirilmesi ile ilgili yapmış olduğumuz çalışmada [136] adölesan yaş grubundaki çocukların sosyal işlevsellik skorunun sağlıklı yaşıtları ile benzer olduğunu saptamıştık. Bu çalışmamız da hastanın yaşı ve hayat kalitesi arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermektedir. Sosyal işlevselliği akran ilişkileri belirlemektedir. Adölesan yaş grubundaki AAA hastalarının akran ilişkilerinin diğer yaş grubundaki çocuklara göre daha iyi olmasının bu sonucu etkilediği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda kolşisin dozu ve hastalık ciddiyet skoru ile yaşam kalitesi arasında da anlamlı korelasyon saptadık, bu sonucu hastalığın olumsuz etkileri azaldıkça hayat kalitesinin

arttığı yönünde değerlendirdik. Tüm bunlara ek olarak çalışmamızda AAA'lı hastalarda yaşam kalitesini bozan bir etkenin de azalmış uyku kalitesi olduğunu literatürde ilk kez göstermiş olduk.

Huzursuz bacak sendromu etyopatogenezi henüz net olarak ortaya konulamamıştır. HBS, özellikle demir eksikliği başta olmak üzere birçok hastalığa sekonder görülebilir. HBS hastalarının genelde yaşlı olmaları, bu kişilerin düşük demir depoları ve düşük ferritin seviyelerine sahip olması, HBS'ye predispozisyon oluşturan üremi ve gebelik gibi durumların azalmış demir depolarıyla seyretmesi, demirin etyopatogenezdeki önemini destekleyen bulgulardır [114, 115]. Çalışmamızda, hasta grubunda anemi ile HBS arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatürde ayrıca büyüme ağrısı olan çocukların aynı zamanda HBS tanı ölçütlerini de doldurabileceği, hatta ikisinin aynı spektrum içinde sayılabileceğini bildiren yayınlar vardır. Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada büyüme ağrısı olan çocuklarda periyodik bacak hareketlerinin büyüme ağrısı olmayan çocuklara göre üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu sonuç büyüme ağrısının periyodik bacak hareketleriyle ilişkisinin olduğunu göstermektedir, bu da büyüme ağrısının HBS'nin fenotipik spektrumunda yer aldığı hipotezini desteklemektedir [18]. Walters ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 20 yaşından önce tanı alan 60 yetişkin huzursuz bacak sendromu hastasından yedisinin HBS semptomlarının, çocukluk çağında büyüme ağrısı olduğu söylenerek yanlış tanı aldıkları saptanmıştır [137]. Rajaram ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise büyüme ağrısı tanısı ile izlenmekte olan hastaların bazılarının HBS tanı kriterlerini karşıladığı, bu hastaların hepsinde HBS aile öyküsünün bulunduğu saptanmıştır [138]. Çalışmamızda yalnızca bir çocuk hem büyüme ağrısı hem de HBS ölçütlerini karşıladı. Sonuçlarımız literatür bulgularını desteklemedi.

Huzursuz bacak sendromu prevalansının erişkinlerde yapılan çalışmalarda yaşla birlikte arttığı ve kadınlar arasında daha sık görüldüğü bildirilmiştir [110]. Bizim çalışmamızda ise cinsiyet ile HBS arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

SONUÇLAR:

1- Ailevi Akdeniz ateşi hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında büyüme ağrısı ölçütlerini doldurma açısından anlamlı fark saptanmadı.

2- Ailevi Akdeniz ateşi hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında huzursuz bacak sendromu tanı ölçütlerini karşılama açısından anlamlı fark saptanmadı.

3- Hasta grubunda sağlıklı çocuklara göre uyku kalitesinin daha düşük olduğu saptandı.

4- Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda büyüme ağrısı olan ve olmayan hastaların uyku skorları arasında anlamlı fark saptanmadı.

5- Hasta ve kontrol gruplarında huzursuz bacak sendromu olan ve olmayan hastaların uyku skorları arasında da anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca hasta grubunda egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı (EİBA) yakınması olan ve olmayan hastaların uyku skorları arasında anlamlı fark saptanmadı.

6- Hasta grubunda EİBA ile BA arasında anlamlı ilişki bulundu. EİBA olan toplam 27 hastanın sekizi BA ölçütlerini karşılarken, EİBA olmayan 33 hastanın ikisi BA ölçütlerini karşılıyordu.

7- Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı olup da büyüme ağrısı tanımını karşılayan ve karşılamayan çocukları ateş, peritonit, plörit, artrit ve erizepel benzeri eritem gibi hastalığın diğer klinik bulguları ve ailede AAA öyküsü açısından karşılaştırdığımızda ayırt ettirici bir fark bulunmadı.

8- Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı olup da büyüme ağrısı tanımını karşılayan hastaların karşılamayan hastalara göre hastalık ciddiyet skoru anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı.

9- Hasta grubunda total uyku skoru ve yaşam kalitesi total ebeveyn skoru arasında anlamlı ters korelasyon saptandı.

10- Total uyku skoru ile hastanın yaşı, kullanmakta olduğu kolşisin dozu, CRP, hemoglobin düzeyleri ve hastalık ciddiyet skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

11- Yaşam kalitesi parametresi olarak her hastada mevcut olduğu ve hastaların kendilerinin doldurduğu ölçek sonuçları ile de iyi korele olduğu için "total ebeveyn skoru" kullanıldı. Yaşam kalitesi total ebeveyn skoru hastanın yaşı, kullanmakta olduğu kolşisin dozu ve hastalık ciddiyet skoru ile anlamlı şekilde ters korele bulundu.

12- Anemi, HBS benzeri bulgulara yol açabileceği için HBS ve anemi arasındaki ilişki araştırıldı. Hasta grubunda anemi ile HBS arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

13- Tüm çalışma grubunda büyüme ağrısı ölçütlerini dolduran sadece bir çocuk HBS tanı ölçütlerini de karşılıyordu. Çalışmamızda büyüme ağrısı ve HBS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

14- Tüm çalışma grubunda cinsiyet ile büyüme ağrısı arasında ve cinsiyet ile HBS arasında anlamlı ilişki yoktu.

15- M694V homozigot olan 12 hasta diğer mutasyonlara sahip hastalarla EİBA, büyüme ağrısı ve HBS oranları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Öztürk A, Elbosky E, Elsayed SM et al. Mutational analysis of the MEFV gene in Egyptian Patients with Familial Mediterranean Fever. Turk J Med Sci 2009;39:229-34.
2. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K et al. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. Eur J Hum Genet 2001;9:364-7.
3. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet 2001;9:473-83.
4. Erdoğan Ö, Öner A. Ailevi Akdeniz Ateşi. T Klin Pediatri 2002;11:160-70.
5. Bagci S, Toy B, Tuzun A et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. Clinical Rheumatology 2004;23:333-7.
6. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. Southern Medical Journal 2005;98:185-91.
7. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. Atherosclerosis 2007;195:161-7.
8. Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B et al. Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. Journal of the American College of Cardiology 2006;48:2351-3.
9. Peru H, Altun B, Dogan M et al. The evaluation of carotid intima-media thickness in children with familial Mediterranean fever. Clinical Rheumatology 2008;27:689-94.
10. Cobankara V, Kiraz S. Ailesel Akdeniz Ateşi. Hacettepe Tıp Dergisi 2000;31:310-9.
11. Eshed I, Rosman Y, Livneh A et al. Exertional leg pain in familial Mediterranean fever: a manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of more severe disease. Arthritis & rheumatology 2014;66:3221-6.
12. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society 2001;18:128-47.
13. Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age of symptom onset. Sleep Medicine 2000;1:11-9.

14. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. Neurology 1996;47:1435-41.
15. Ferini Strambi L, Bonati MT, Oldani A et al. Genetics in restless legs syndrome. Sleep Medicine 2004;5:301-4.
16. Makay B, Kilicaslan SK, Anik A et al. Assessment of sleep problems in children with familial Mediterranean fever. International Journal of Rheumatic Diseases 2014 doi: 10.1111/1756-185X.12339.
17. Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Yuksel S et al. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. Clinical Rheumatology 2006;25:149-52.
18. Wong MW, Williamson BD, Qiu W et al. Growing pains and periodic limb movements of sleep in children. Journal of Pediatrics and Child Health 2014;50:455-60.
19. Kasapçopur Ö. Çocukluk çağı romatizmal hastalıklarına tanılandırıcı yaklaşım. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Etkinlikleri, Sempozyum dizisi 2003;34:43-50.
20. Onen F. Familial Mediterranean fever. Rheumatology international 2006;26:489-96.
21. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. Pediatric Nephrology (Berlin, Germany) 2003;18:853-9.
22. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. American Journal of Medical Genetics 1995;55:311-4.
23. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever--a review. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2011;13:487-98.
24. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A et al. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. Georgian medical News 2008;156:105-11.
25. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. The Journal of Rheumatology 1998;25:2445-9.
26. Yilmaz E, Ozen S, Balci B et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. Eur J Hum Genet 2001;9:553-5.
27. Tunca M, Akar S, Onen F et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine 2005;84:1-11.
28. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. Arthritis and Rheumatism 2009;61:1447-53.

29. El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb M. Familial mediterranean fever in Arabs. Lancet 2006;367:1016-24.
30. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M et al. Genotype-phenotype correlation in large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. Rheumotology 2000;39:67-72.
31. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C et al. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *QJM :* monthly journal of the Association of Physicians 2000;93:223-9.
32. Kinikli G, Bektas M, Misirlioglu M et al. Relationship between HLA-DR, HLA-DQ alleles and MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever (FMF) patients. *The* Turkish Journal of gastroenterology : The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology 2005;16:143-6.
33. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. Türk Pediatri Arşivi 2006;41:9-17.
34. Cura A. Ailesel Akdeniz Ateşi. T Klin Pediatri Özel 2003;1:76-81.
35. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. Cell 1997;90:797-807.
36. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. British Journal of Haematology 2009;146:467-78.
37. http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/
38. Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E et al. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. Annals of the Rheumatic Diseases 2005;64:750-2.
39. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998;351:659-64.
40. Çelikel B, Yalçınkaya F, Ekim M. Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenezi. Türkiye klinikleri J Pediatr 2006;15:151-5.
41. Barakat MH, Karnık AM, Majeed HA et al. Familial Mediterranean Fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs-A study of 175 patients and reviewof the literature. Quarterly J Med 1986;233:837-47.
42. Shohat M, Magal N, Shohat T et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. Eur J Hum Genet 1999;7:287-92.

43. Reimann HA, Coppola ED, Villegas GR. Serum complement defects in periodic diseases. Annals of İnternal Medicine 1970;73:737-40.
44. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nature Genetics 1997;17:25-31.
45. Centola M, Wood G, Frucht DM et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. Blood 2000;95:3223-31.
46. Tunca M, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever in 2003, pathogenesis and management. Clinical and Experimental Rheumatology 2003;21: 49-52.
47. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. Molecular Cell 2003;11:591-604.
48. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y 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;77:268-97.
49. Kastner DL. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. Hospital Practice (1995) 1998;33:131-4.
50. La Regina M, Nucera G, Diaco M et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. Eur J Hum Genet 2003;11:50-6.
51. Melikoglu M, Ozdogan H, Korkmaz C et al. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. Annals of the Rheumatic Diseases 2000;59:910-3.
52. Kogan A, Shinar Y, Lidar M 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;102:272-6.
53. 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;43:227-53.
54. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. The changing face of familial Mediterranean fever. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1996;26:612-27.
55. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. The Netherlands Journal of Medicine 2007;65:318-24.
56. Koşan C. Ailevi Akdeniz ateşine tanısal yaklaşım. Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi 2003;35:1-6.
57. Buskila D, Zaks N, Neumann L et al. Quality of life of patients with familial Mediterranean fever. Clinical and Experimental Rheumatology 1997;15:355-60.

58. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis and Rheumatism 1997;40:1879-85.
59. Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M. Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. Clinical and Experimental Rheumatology 1994;12:67-9.
60. Kees S, Langevitz P, Zemer D et al. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM :* monthly journal of the Association of Physicians 1997;90:643-7.
61. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. BMC Medical Genetics 2004;5:4.
62. Langevitz P, Zemer D, Livneh A et al. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. The Journal of Rheumatology 1994;21:1708-9.
63. Zemer D. Muscle pains in familial Mediterranean fever. Harefuah 1984;106:232-3.
64. Kushnir T, Eshed I, Heled Y et al. Exertional muscle pain in familial Mediterranean fever patients evaluated by MRI and 31P magnetic resonance spectroscopy. Clinical Radiology 2013;68:371-5.
65. Ben-Chetrit E, Yazici H. Thoughts on the proposed links between Behcet's disease and familial Mediterranean fever. Clinical and Experimental Rheumatology 2002;20:1-2.
66. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. The Journal of Rheumatology 1997;24:323-7.
67. Livneh A, Madgar I, Langevitz P, Zemer D. Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever. The Journal of Urology 1994;151:431-2.
68. Moskovitz B, Bolkier M, Nativ O. Acute orchitis in recurrent polyserositis. Journal of Pediatric Surgery 1995;30:1517-8.
69. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. The British Journal of Surgery 1994;81:894-6.
70. Özdoğan H, Kasapçopur Ö. Ailesel Akdeniz Ateşi. Dirim 2006;81:197-205.
71. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1987;94:1186-91.
72. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E et al. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean

fever. American Journal of Reproductive Immunology (New York, NY : 1989) 1992;28:245-6.

73. Majeed HA, Rawashdeh M, el-Shanti H et al. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. QJM : monthly journal of the Association of Physicians 1999;92:309-18.
74. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. The American journal of gastroenterology 2003;98:2594-604.
75. Celkan T, Celik M, Kasapcopur O et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. Pediatric Hematology and Oncology 2005;22:657-65.
76. Ozel AM, Demirturk L, Yazgan Y et al. Familial Mediterranean fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. Digestive and liver disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver 2000;32:504-9.
77. Erken E, Gunesacar R, Ozbek S, Konca K. Serum soluble interleukin-2 receptor levels in familial Mediterranean fever. Annals of the Rheumatic Diseases 1996;55:852-5.
78. Akarsu AN, Saatci U, Ozen S et al. Genetic linkage study of familial Mediterranean fever (FMF) to 16p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. Journal of Medical Genetics 1997;34:573-8.
79. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. The New England Journal of Medicine 1984;311:287-90.
80. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. Bailliere's Best Practice & Research Clinical rheumatology 2000;14:477-98.
81. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology (Oxford, England) 2009;48:395-8.
82. Mor A, Shinar Y, Zaks N et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2005;35:57-64.
83. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. European Journal of Pediatrics 1997;156:619-23.
84. Keleş S, Özdemir C, Bahçeciler N, Barlan I. Periyodik ateş sendromları. Güncel Pediatri 2007;5:57-61.

85. Tekin M, Yalcinkaya F, Cakar N et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? Clinical Genetics 2000;57:430-4.
86. Keser G. Akut faz reaktanları. İç Hastalıkları Kongresi 2009;3:182-4.
87. Delibas A, Keleş S, Özdemir C et al. Genetic risk factors of amyloidogenesis in familial Mediterranean fever. American Journal of Nephrology 2005;25:434-40.
88. Skinner M. Protein AA/SAA. Journal of Internal Medicine 1992;232:513-4.
89. Cakar N, Yalcinkaya F, Ozkaya N et al. Familial Mediterranean fever (FMF)-associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. Clinical and Experimental Rheumatology 2001;19:63-7.
90. Yalcinkaya F, Tekin M, Cakar N et al. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians 2000;93:681-4.
91. Ertekin V, Selimoglu MA, Pirim I. Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. Pediatrics International : Official Journal of the Japan Pediatric Society 2005;47:640-4.
92. Atagunduz MP, Tuglular S, Kantarci G et al. Association of FMF-related (MEFV) point mutations with secondary and FMF amyloidosis. Nephron Clinical Practice 2004;96:131-5.
93. Ensari C, Ensari A, Tumer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2005;20:1721-5.
94. Zemer D, Pras M, Sohar E et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. The New England Journal of Medicine 1986;314:1001-5.
95. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. Annals of Internal Medicine 1974;81:792-4.
96. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. The New England Journal of Medicine 1972;287:1302.
97. Tunca M, Ozdogan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. Current Drug Targets Inflammation and allergy 2005;4:77-80.

98. Zemer D, Revach M, Pras M et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. The New England Journal of Medicine 1974;291:932-4.
99. Kallinich T, Haffner D, Niehues T et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. Pediatrics 2007;119:474-83.
100. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. Joint, bone, spine : Revue du Rhumatisme 2006;73:672-8.
101. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1998;28:48-59.
102. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpinar H et al. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. British Journal of Rheumatology 1997;36:1005-8.
103. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA. The efficacy of interferon-alpha in a patient with resistant familial Mediterranean fever complicated by polyarteritis nodosa. Internal Medicine (Tokyo, Japan) 2004;43:612-4.
104. Kuijk LM, Govers AM, Frenkel J, Hofhuis WJ. Effective treatment of a colchicine-resistant familial Mediterranean fever patient with anakinra. Annals of the Rheumatic Diseases 2007;66:1545-6.
105. Erten S, Erten SF, Altunoglu A. Successful treatment with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF)-alpha of proteinuria in a patient with familial mediterranean fever (FMF) resistant to colchicine: anti-TNF drugs and FMF. Rheumatology International 2012;32:1095-7.
106. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 1995;10:634-42.
107. Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology 2007;28:37-46.
108. Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2008;14:86-93.

109. Chokroverty S. Sleep and its disorders. Neurology in Clinical Practice 2008:1947–2009
110. Gomez-Choco MJ, Iranzo A, Blanco Y et al. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2007;13:805-8.
111. Yüksel G, Varlıbaş F, Karlıkaya G. ve ark. Huzursuz bacak sendromu: klinik ve demografik değerlendirme. Parkinson Hast Hareket Boz Der 2006;9:94-103.
112. Earley CJ, Connor JR, Beard JL et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. Neurology 2000;54:1698-700.
113. Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. Journal of Neuroscience Research 2000;62:623-8.
114. Scales WE, Vander AJ, Brown MB, Kluger MJ. Human circadian rhythms in temperature, trace metals, and blood variables. Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md : 1985) 1988;65:1840-6.
115. Berger K, von Eckardstein A, Trenkwalder C et al. Iron metabolism and the risk of restless legs syndrome in an elderly general population--the MEMO-Study. Journal of Neurology 2002;249:1195-9.
116. Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E et al. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies 2007;14:534-9.
117. Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. Neurology 2005;65:1652-3.
118. Allen RP, Picchietti D, Hening WA et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Medicine 2003;4:101-19.
119. Montagna P, Coccagna C, Cirignotta F, Lugaresi E. Familial restless legs syndrome: long-term follow-up. Raven Press 1984:231-5.
120. Doughty RA. Growing pains. Delaware Medical Journal 1988;60:641-4.
121. Al Khattat A, Campell J. Recurrent limb pain in childhood ("Growing pains"). Foot 2000;10:317-23.
122. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Medical Care 1999;37:126-39.

123. Majeed HA, Al-Qudah AK, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2000;30:138-43.
124. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. Arthritis and Rheumatism 2001;44:1416-9.
125. Ozturk C, Halicioglu O, Coker I et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. Clinical Rheumatology 2012;31:493-501.
126. Jarjour RA, Al-Berrawi S. Familial Mediterranean fever in Syrian children: phenotype-genotype correlation. Rheumatology International 2015;35:629-34.
127. Butbul Aviel Y, Stremler R, Benseler SM et al. Sleep and fatigue and the relationship to pain, disease activity and quality of life in juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford, England) 2011;50:2051-60.
128. Davis ID, Greenbaum LA, Gipson D et al. Prevalence of sleep disturbances in children and adolescents with chronic kidney disease. Pediatric Nephrology (Berlin, Germany) 2012;27:451-9.
129. Valrie CR, Bromberg MH, Palermo T, Schanberg LE. A systematic review of sleep in pediatric pain populations. Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP 2013;34:120-8.
130. Heng K, Wirrell E. Sleep disturbance in children with migraine. Journal of Child Neurology 2006;21:761-6.
131. Huntley ED, Campo JV, Dahl RE, Lewin DS. Sleep characteristics of youth with functional abdominal pain and a healthy comparison group. Journal of Pediatric Psychology 2007;32:938-49.
132. Alayli G, Durmus D, Ozkaya O et al. Functional capacity, strength, and quality of life in children and youth with familial Mediterranean fever. Pediatric physical therapy : the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association 2014;26:347-52.
133. Sonmez S, Basbakkal Z. A validation and reliabilition study for the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0) on Turkish children. Turkiye Klinikleri J Pediatr 2007;16:229-37.

134. Sahin S, Yalcin I, Senel S et al. Assesment life quality of familial Mediterranean fever patients by short form-36 and its relationship with disease parameters. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2013;17:958-63.
135. Makay B, Unsal E, Arslan N, Varni JW. Health-related quality of life of school-age children with familial Mediterranean fever. Clinical and Experimental Rheumatology 2009;27:96-101.
136. Walters AS, Hickey K, Maltzman J et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. Neurology 1996;46:92-5.
137. Rajaram SS, Walters AS, England SJ et al. Some children with growing pains may actually have restless legs syndrome. Sleep 2004;27:767-73.

EK 1: OLGU KAYIT FORMU (HASTA)

Adı soyadı:

Dosya no:

Yaşı (yıl):

Cinsiyeti: K: E:

VA (kg): Boy (cm):

İzlem süresi (yıl):

Semptomların başlama yaşı:

Ailede FMF öyküsü: EVET HAYIR

Kolşisin dozu:

Mutasyonu:

Bulguları: Tekrarlayan ateş Tekrarlayan karın ağrısı

Göğüs ağrısı Tekrarlayan artrit

Erizepel benzeri eritem ELP (Exertional leg pain)

Tedavi kompliansı: EVET HAYIR

Hastalık ciddiyet skoru:

Ağırlık derecesi	Başlangıç yaşı (yıl)	Aylık atak sayısı	Artrit	Erizepel benzeri eritem	Amiloidoz	Kolşisin dozu (mg/G)
0	>31					
1	21-31	< 1				1
2	11-20	1-2	Akut	+		1.5
3	6-10	> 2	Kronik		+	2
4	< 6					>2

Sevgili anne ve babalar

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı olarak “Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığında ''huzursuz bacak sendromu'' ve ''büyüme ağrısı'' sıklığının araştırılması” isimli bir araştırma projesi yürütmekteyiz. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı AAA hastalığının karakteristik bir bulgusudur ve hastaların %30'unda görülür. Huzursuz bacak sendromu ve büyüme ağrısı çocukluk çağında görülen ağrı sendromlarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır ve AAA hastalığında sıklıklarının arttığı bilinmektedir fakat aralarındaki ilişkiyi gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığında ''huzursuz bacak sendromu'' ve ''büyüme ağrısı'' sıklığının ve bu iki ağrı sendromunun hastaların yaşam ve uyku kalitesi üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

Çocuğunuzda olanları lütfen işaretleyin:

◯ Her iki bacağında ağrı hisseder.

◯ Bacak ağrıları tipik olarak gün sonunda veya geceleri olur.

◯ Bacak ağrısı onu topallatır.

◯ Sabahları ağrı ile uyanır.

◯ Bacaklarında rahatsız edici bir hissin eşlik ettiği bacaklarını hareket ettirme dürtüsü olur.

◯ Kollarında veya vücudunun başka yerinde rahatsız edici bir hissin eşlik ettiği hareket ettirme dürtüsü olur.

◯ Bu şikayetleri dinlenme, oturma ya da uzanma gibi hareketsiz dönemlerde başlar veya kötüleşir.

◯ Bu şikayetleri hareket ile - en azından hareketin devam ettiği sürece- kısmen ya da tam olarak azalır.

◯ Bu şikayetleri akşam ya da gece saatlerinde artar.

Bu şikayetlerinin sıklığı nedir?.....

Bu şikayetleri kaç yaşında başladı?.....

Bu şikayetleri başladığında kaç saat sürüyor? ……

Anne, baba ya da kardeşlerinde benzer şikayetler var mı?.....

EK 2: ÇOCUK UYKU ALIŞKANLIKLARI ANKETİ

(Okul öncesi ve Okul çağı çocukları için)

Aşağıdaki cümleler çocuğunuzun uyku alışkanlıklarını ve uykuyla ilişkili muhtemel zorluklarını içermektedir. Geçen haftayı düşünerek bu sorulara cevap veriniz. Eğer geçtiğimiz hafta bir nedenle (çocuğunuzun ateşli bir enfeksiyonu olmuş olabilir ve iyi uyuyamamış olabilir ya da örneğin taşınma ya da tadilat nedeniyle ev yaşantınızda düzen değişikliği yaşanmış olabilir) her zamanki yaşantı düzeninizden farklı geçti ise o zaman normal düzeninizde yaşadığınız en son haftayı düşünerek soruları yanıtlayınız.
Eğer bir durum haftada 5-7 kez oluyorsa GENELLİKLE, 2-4 kez oluyorsa BAZEN, 1 kez oluyor ya da hiç olmuyorsa NADİREN şeklinde cevap veriniz. Ek olarak, her bir satırda söz edilen uyku alışkanlığı size göre sorun yaratıyorsa "evet", yaratmıyorsa "hayır"ı yuvarlak içine alınız.

Yatma Zamanı

Çocuğunuzun yatış saatini yazınız: _____

	3 Genellikle (5-7)	2 Bazen (2-4)	1 Nadiren (0-1)
1) Yatağa her gece aynı saatte gider*	□	□	□
2) Yattıktan sonra 20 dakika içinde uykuya dalar*	□	□	□
3) Kendi başına yatağında uykuya dalar*	□	□	□
4) Anne-babasının ya da kardeşinin yatağında uykuya dalar	□	□	□
5) Uykuya dalarken anne-babasının odada olması gerekir	□	□	□
6) Yatma saatinde mücadele eder (ağlar, yatakta durmak istemez vs)	□	□	□
7) Karanlıkta uyumaktan korkar	□	□	□
8) Yalnız başına uyumaktan korkar	□	□	□

Uyku Davranışı

Çocuğunuzun her günkü genel uyku miktarı:_____saat,_____dakika
(gece uykusu ile gün içindeki uyku miktarının toplamı)

	3 Genellikle (5-7)	2 Bazen (2-4)	1 Nadiren (0-1)
9) Çok az uyur	□	□	□
10) Yeterli miktarda uyur*	□	□	□
11) Her gün aynı miktarda uyur*	□	□	□
12) Gece yatağını ıslatır	□	□	□
13) Uykusunda konuşur	□	□	□
14) Uyku sırasında huzursuzdur ve çok hareket eder	□	□	□
15) Gece uykusunda yürür	□	□	□
16) Gece başkasının yatağına gider (anne-babasının, kardeşlerinin vs)	□	□	□
17) Uykuda diş gıcırdatır (diş hekimi de bunu size söylemiş	□	□	□

olabilir)

18) Yüksek sesle horlar	□	□	□
19) Uyku sırasında sanki nefes alması duruyor gibidir	□	□	□
20) Uyku sırasında kesik kesik nefes alır, burnundan horultuyla nefes alıp verir	□	□	□
21) Ev dışında bir yerde uyumakta sorun yaşar (akrabalarda, yada gezide)	□	□	□
22) Gece uykudan bağırarak uyanır, terlemiştir, sakinleştirilemez	□	□	□
23) Korkutucu bir rüya nedeniyle telaşla uyanır	□	□	□

Gece Uykudan Uyanma

	3 Genellikle (5-7)	2 Bazen (2-4)	1 Nadiren (0-1)
24) Uykuda bir kez uyanır	□	□	□
25) Uykuda bir kereden fazla uyanır	□	□	□

Gece uyandığında kaç dakika uyanık kaldığını yazınız: _____

Sabah Uykudan Kalkma/ Gündüz Uykululuk Hali

Sabahları genelde uyandığı saati yazınız: _____

	3 Genellikle (5-7)	2 Bazen (2-4)	1 Nadiren (0-1)
26) Sabah kendiliğinden uyanır*	□	□	□
27) Keyifsiz bir şeklide uyanır	□	□	□
28) Çocuğu yetişkinler ya da kardeşleri uyandırır	□	□	□
29) Sabahları yataktan çıkmakta zorlanır	□	□	□
30) Sabahları uyanıp ayılması uzun zaman alır	□	□	□
31) Sabahları yorgun görünür	□	□	□

Aşağıda belirtilen durumlarda çok uykusu gelir ya da uyuyakalır:

	1 Uykusu gelmez	2 Çok uykusu gelir	3 Uyuyakalır
32) Televizyon seyrederken	□	□	□
33) Arabada yolculuk ederken	□	□	□

EK 3: ÇİYKO (2-4 YAŞ) (EBEVEYN FORMU)

Çocuğunuzun Adı Soyadı:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Oyun Çocuğu Değerlendirme Formu (Anne-Baba) (2-4 yaş)

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

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

Eğer çocuğunuz için **hiçbir zaman** sorun değilse	**0**
Eğer çocuğunuz için **nadiren** sorun oluyorsa	**1**
Eğer çocuğunuz için **bazen** sorun oluyorsa	**2**
Eğer çocuğunuz için **sıklıkla** sorun oluyorsa	**3**
Eğer çocuğunuz 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 çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı?

Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yürümek	0	1	2	3	4
2. Koşmak	0	1	2	3	4
3. Oyun oynamak ya da egzersiz yapmak	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak	0	1	2	3	4
5. Banyo yapmak	0	1	2	3	4
6.Oyuncaklarını toplamakta yardım etmek	0	1	2	3	4
7. Acısının ya da ağrısının olması	0	1	2	3	4
8. Düşük enerji düzeyi	0	1	2	3	4

Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissetmek	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekmek	0	1	2	3	4
5. Endişe duymak	0	1	2	3	4

Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtları ile oyun oynayamaması	0	1	2	3	4
2.Yaşıtlarının onunla oynamak istememesi	0	1	2	3	4
3. Yaşıtları tarafından alay edilmesi	0	1	2	3	4
4.Yaşıtlarının yapabildiği şeyleri yapamaması	0	1	2	3	4
5.Yaşıtlarıyla oyun oynarken geri kalması	0	1	2	3	4

Aşağıdaki bölümü, eğer çocuğunuz kreş ya da anaokuluna gidiyorsa doldurunuz.

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Kreş-anaokulu faaliyetlerini yaşıtları gibi yapamaması	0	1	2	3	4
2. Kendini iyi hissetmediği için Kreş-anaokuluna gidememesi	0	1	2	3	4
3. Doktora ya da hastaneye gittiği için kreş-anaokuluna gidememesi	0	1	2	3	4

EK 4: ÇİYKO (5-7 YAŞ) (EBEVEYN FORMU)

Çocuğunuzun Adı Soyadı:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Küçük Çocuk Değerlendirme Formu (Anne-Baba) (5-7yaş)

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır. Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin çocuğunuz için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz

Eğer çocuğunuz için **hiçbir zaman** sorun değilse	**0**
Eğer çocuğunuz için **nadiren** sorun oluyorsa	**1**
Eğer çocuğunuz için **bazen** sorun oluyorsa	**2**
Eğer çocuğunuz için **sıklıkla** sorun oluyorsa	**3**
Eğer çocuğunuz 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 çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı?

Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan (100 metre) fazla yürümek	0	1	2	3	4
2. Koşmak	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak	0	1	2	3	4
5. Kendi başına duş ya da banyo yapmak	0	1	2	3	4
6.Evdeki günlük işleri yapmak (oyuncakları toplamak gibi)	0	1	2	3	4
7. Acısının ya da ağrısının olması	0	1	2	3	4
8. Düşük enerji düzeyi	0	1	2	3	4

Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissetmek	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekmek	0	1	2	3	4
5.Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak	0	1	2	3	4

Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtları ile geçinememesi	0	1	2	3	4
2.Yaşıtlarının onunla arkadaş olmak istememesi	0	1	2	3	4
3. Yaşıtları tarafından alay edilmesi	0	1	2	3	4
4.Yaşıtlarının yapabildiği şeyleri yapamaması	0	1	2	3	4
5. Yaşıtlarıyla oyun oynarken geri kalması	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatini toplayamaması	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unutması	0	1	2	3	4
3.Derslerinden geri kalması	0	1	2	3	4
4.Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi	0	1	2	3	4
. . . . .					

EK 5: ÇİYKO (8-12 YAŞ) (EBEVEYN FORMU)

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ EBEVEYN FORMU (8-12 YAŞ)

Çocuğunuzun Adı Soyadı:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Çocuk Değerlendirme Formu (Anne-Baba) (8-12 yaş)

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.
Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin çocuğunuz için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer çocuğunuz için **hiçbir zaman** sorun değilse	0
Eğer çocuğunuz için **nadiren** sorun oluyorsa	1
Eğer çocuğunuz için **bazen** sorun oluyorsa	2
Eğer çocuğunuz için **sıklıkla** sorun oluyorsa	3
Eğer çocuğunuz 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 çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı?

Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan (100 metre) fazla yürümek	0	1	2	3	4
2. Koşmak	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak	0	1	2	3	4
5. Kendi başına duş ya da banyo yapmak	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak	0	1	2	3	4
7. Acısının ya da ağrısının olması	0	1	2	3	4
8. Düşük enerji düzeyi	0	1	2	3	4

Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissetmek	0	1	2	3	4
4. Uyku ile ilgili zorluklar	0	1	2	3	4
5.Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak	0	1	2	3	4

Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtları ile geçimi	0	1	2	3	4
2. Yaşıtlarının onunla arkadaş olmak istememesi	0	1	2	3	4
3. Yaşıtları tarafından alay edilmesi	0	1	2	3	4
4. Yaşıtlarının yapabildiği şeyleri yapamaması	0	1	2	3	4
5. Yaşıtları ile oyun oynarken geri kalması	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatini toplayamaması	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unutması	0	1	2	3	4
3. Derslerinden geri kalması	0	1	2	3	4
4.Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi	0	1	2	3	4
5.Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi	0	1	2	3	4

EK 6: ÇİYKO (8-12 YAŞ) (ÇOCUK FORMU)

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ ÇOCUK FORMU (8-12 YAŞ)

Hastanın Adı Soyadı:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Çocuk Değerlendirme Formu (8-12 yaş)

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 **hiçbir 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 anlayamazsan lütfen yardım iste.

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

Sağlığım ve aktivitelerim ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan (100 metre) 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

Duygularımla ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissederim	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissederim	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissederim	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. Yaşıtlarımla oyun oynarken geri kalırım	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

EK 7: ÇİYKO (13-18 YAŞ) (EBEVEYN FORMU)

PedsQL™

Pediatrik Yaşam Kalitesi Envanteri

Sürüm 4.0 – Türkçe

ERGEN İÇİN ANNE-BABA RAPORU (13 – 18 yaş)

TALİMAT

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek şeylerin listesini bulacaksınız.
Lütfen, bunların her birinin **geçen BİR ay içinde** çocuğunuz için **ne ölçüde sorun oluşturduğunu** aşağıdaki seçeneklerden birini daire içine alarak belirtiniz :

0 eğer **hiç** sorun olmadı ise
1 eğer **nadiren** sorun oldu ise
2 eğer **bazen** sorun oldu ise
3 eğer **sıklıkla** sorun oldu ise
4 eğer **hemen her zaman** sorun oldu ise

Yanıtların doğrusu veya yanlışı yoktur..
Anlamadığınız bir soru olursa lütfen yardım isteyin.

PedsQL 2

*Geçtiğimiz **BİR ay içinde**, bu, çocuğunuz için **ne kadar sorun oldu?***

FİZİKSEL FAALIYETLERI *(...ile ilgili sorunlar)*	Hiç bir zaman	Hemen hemen hiç	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yüz metreden fazla yürümesi	0	1	2	3	4
2. Koşmakta güçlük çekmesi	0	1	2	3	4
3. Spor yaparken veya hareket ederken zorlanması	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şeyi kaldırırken zorlanması	0	1	2	3	4
5. Kendi başına banyo veya duş yapmakta zorlanması	0	1	2	3	4
6. Gündelik ev işlerine yardım etmekte zorlanması	0	1	2	3	4
7. Ağrı veya sızısının olması	0	1	2	3	4
8. Enerjisinin yetersiz olması (halsizlik)	0	1	2	3	4

DUYGUSAL FAALİYETLERİ *(...ile ilgili sorunlar)*	Hiç bir zaman	Hemen hemen hiç	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş veya tedirgin hissetmesi	0	1	2	3	4
2. Üzgün veya mutsuz hissetmesi	0	1	2	3	4
3. Kızgın hissetmesi	0	1	2	3	4
4. Uyumakta güçlük çekmesi	0	1	2	3	4
5. Ona ne olacağı konusunda endişe etmesi	0	1	2	3	4

SOSYAL FAALİYETLERİ *(...ile ilgili sorunlar)*	Hiç bir zaman	Hemen hemen hiç	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Diğer ergenlerle geçinmede zorluk çekmesi	0	1	2	3	4
2. Diğer ergenlerin onunla arkadaş olmak istememesi	0	1	2	3	4
3. Diğer ergenlerin onunla alay etmesi	0	1	2	3	4
4. Kendi yaşındaki diğer ergenlerin yaptığı şeyleri yapamaması	0	1	2	3	4
5. Diğer ergenlere ayak uyduramaması	0	1	2	3	4

OKUL FAALİYETLERİ *(...ile ilgili sorunlar)*	Hiç bir zaman	Hemen hemen hiç	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatini toplamakta güçlük çekmesi	0	1	2	3	4
2. Unutkanlık yaşaması	0	1	2	3	4
3. Derslerinden veya okul faaliyetlerinden geri kalması	0	1	2	3	4
4. Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi	0	1	2	3	4
5. Doktora veya hastaneye gitmek için okula gidememesi	0	1	2	3	4

EK 8: ÇİYKO (13-18 YAŞ) (ERGEN FORMU)

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Ergen Değerlendirme Formu (13-18 yaş)

Bir sonraki sayfada sizin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.
Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin sizin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer sizin için **hiçbir zaman** sorun değilse	**0**
Eğer sizin için **nadiren** sorun oluyorsa	**1**
Eğer sizin için **bazen** sorun oluyorsa	**2**
Eğer sizin için **sıklıkla** sorun oluyorsa	**3**
Eğer sizin 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 (100 metre) 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

Duygularımla ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissederim	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissederim	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissederim	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

EK 9: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Araştırmayı destekleyen kurum:

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Araştırmanın adı:

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığında "huzursuz bacak sendromu" ve "büyüme ağrısı" sıklığının araştırılması

Araştırmacıların adı:

Prof. Dr. Şevket Erbil Ünsal

Doç. Dr. Balahan Makay

Dr. Özge Altuğ Gücenmez

Dr. Ayla Kaçar

Adresi:

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı/İZMİR

E-mail adresi:

aylakacar@gmail.com

Sayın anneler ve babalar;

Bu araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde sizlere çocuğunuzun hastalığının şiddeti ile ilgili skorlama sistemini içeren; huzursuz bacak sendromu ve büyüme ağrısı kriterlerinin sorulduğu, bacak ağrılarının uyku ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştıran anketler dağıtılacaktır. Bu anketi doldurmak çocuk başına en çok 15 dakikanızı alacaktır.

Bu araştırma bilimsel bir amaçla yapılmaktadır ve katılımcı bilgilerinin gizliliği esas tutulmaktadır. Anket kayıtlarında sizlerin ve çocukların ismi bulunmamaktadır.

Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Katıldığınız takdirde herhangi bir ceza veya hak kaybı olmaksızın çalışmanın herhangi bir aşamasında herhangi bir sebep göstermeden onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Araştırma projesi hakkında ek bilgi almak istediğiniz takdirde lütfen Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Şevket Erbil Ünsal ya da Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Ayla Kaçar ile temasa geçiniz (Telefon:0232 412 61 61, Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı/İZMİR)

Eğer bu araştırma projesine katılmayı ve çocuğunuzun katılmasını kabul ediyorsanız, lütfen bu formu imzalayınız.

Ben, (katılımcının adı) ....., yukarıdaki metni okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma imkanı buldum. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Formun bir örneğini aldım / almak istemiyorum (bu durumda araştırmacı bu kopyayı saklar).

Katılımcının Adı-Soyadı:.....
İmzası:.....
Adresi (varsa Telefon No, Faks No):.....
.....
Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Araştırmacının Adı-Soyadı:.....
İmzası:.....
Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

EK 10: ETİK KURUL ONAYI

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2014/37-24	Tarih: 18.12.2014
	Prof.Dr.Şevket Erbil ÜNSAL'ın sorumlusu olduğu **"Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Hastalığında "Huzursuz Bacak Sendromu" ve "Büyüme Ağrısı" Sıklığının Araştırılması"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	katılmadı
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	katılmadı
Prof.Dr.Işıl TEKMEN	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	katılmadı
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda Seren İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu