

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK AAA (AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ) HASTALARINDA YAŞ
GRUPLARINA GÖRE HASTALIĞIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN,
AKTİVİTESİNİN VE AĞIZ-DİŞ SAĞLIĞI DURUMUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Pelin ESMERAY
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2016

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK AAA (AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ) HASTALARINDA YAŞ
GRUPLARINA GÖRE HASTALIĞIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN,
AKTİVİTESİNİN VE AĞIZ-DİŞ SAĞLIĞI DURUMUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Pelin ESMERAY
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yelda BİLGİNER

ANKARA

2016

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan, bana her zaman anlayış ile yaklaşan, akademik anlamda ve özel yaşamda her zaman örnek aldığım, sevgili tez hocam Prof. Dr. Yelda Bilginer'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Her fırsatta bilgisini, deneyimlerini benim ile paylaşan, benim için örnek bir bilim insanı olan, tezimin her aşamasında beni destekleyen sevgili hocam Prof. Dr. Seza Özen'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çalışma sürecinde tezimin ağız ve diş sağlığı ile ilgili bölümü ile ilgilenen, bilgileri, emekleri ile bana destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Meryem Tekçiçek ve Dr. Tülin İleri Keçeli'ye teşekkür ederim.

Çocuk Romatoloji Ünitesinde geçirdiğim süre boyunca ve tez çalışma aşamamda yardımlarını eksik etmeyen sevgili yan dal asistanları Dr. Ezgi Deniz Batu, Dr. Zehra Serap Arıcı ve Dr. Hafize Emine Sönmez'e teşekkürlerimi sunarım.

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde geçirdiğim süre boyunca bundan sonraki hekimlik hayatımda bana yol gösterici olacak gerek teorik, gerek pratik bilgilerini bana aktaran tüm hocalarıma ve çalıştığım tüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak hayatımın her aşamasında yanımda olan, deneyimleri ile bana yol gösterici olmak ile birlikte her zaman benim fikirlerime saygı duyan ve destekleyen canım annem, babam, ablama ve hayatımıza neşe katan çok sevgili yeğenime teşekkür ederim.

Dr. Pelin Esmeray

Ankara, 2016

ÖZET

Esmeray P. Pediatrik AAA (Ailevi Akdeniz ateşi) hastalarında yaş gruplarına göre hastalığın klinik özelliklerinin, aktivitesinin ve ağız-diş sağlığı durumunun değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara 2016.

Otoinflamatuvar bir hastalık olan ailevi Akdeniz ateşi(AAA), özellikle ülkemizde sıklıkla görülmektedir. Hastalık farklı yaş gruplarında farklı şekillerde bulgu vermektedir. Ağız boşluğunda çok sayıda hastalığa bağlı lezyon görülebilir. AAA'da ağız bulgusu olarak tekrarlayan oral aftlar ve periodontit olabilir.

Bu çalışma, AAA hastalarındaki ağız ve diş sağlığının hastalık üzerindeki etkisini değerlendirmek, ayrıca hastalığın üç farklı yaş grubundaki (0-5, 5-11, 12-18) demografik özellikleri, atak şekilleri, atak süresi ve sıklığı, kullanılan tedaviler, hastalık aktivitesi, ve akut faz reaktan değerlerini değerlendirmek amacı ile yapılmıştır. Araştırma kapsamında toplam 378 Ailevi Akdeniz ateşi(AAA) tanılı çocuk hasta incelendi. 199 hastanın ağız ve diş sağlığı değerlendirildi. İncelenenlerin hastalıklarına ait semptomlarının başlangıç yaşı %69'unun 5 yaş ve altındaydı. Hastaların en sık semptomları ateş, karın ağrısı ve eklem ağrısıydı. Yapılan diş muayenelerinde hastaların %83,4'ünde süt dişi, %52,3'ünde ise kalıcı diş çürüğü, %91,5'inde herhangi bir dişinde çürük saptandı. M694V homozigot hastalarda herhangi bir dişte çürük olma durumu olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,025). Son altı ay içinde atak geçiren hastalarda herhangi bir dişinde çürük olma durumu anlamlı olarak yüksekti (p=0,017). Düzenli olarak ilaç kullanan hastaların gingival indeksi kullanmayanlardan anlamlı olarak düşüktü (p= 0,005).

Sonuç olarak, bu çalışma ile AAA hastalarında M694V mutasyon olanlarda hastalığın daha ciddi seyirli olduğu ve bu mutasyonda diş çürüğünün daha sık olduğu gösterildi. Ayrıca ağız ve diş sağlığı iyi olmayan AAA hastalarında hastalığın atak sıklığında artış olduğu gösterildi.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, yaş gruplarına göre klinik bulgular, M694V homozigot mutasyon, riskli mutasyonlar, düzenli ilaç kullanımı, ek tedavi ihtiyacı, ağız ve diş sağlığı, diş çürüğü, periodontit, plak indeksi, gingival indeks, oral aft

ABSTRACT

Esmeray P. Assessment of clinical characteristics, activity and oral health status of patients with pediatric FMF(Familial Mediterranean fever) according to age groups. Hacettepe University Faculty of Medicine, Child Health and Diseases

Familial Mediterranean fever(FMF), an autoinflammatory disease, is frequently seen in our country. The disease is present in different forms in different age groups. Numerous disease-related lesions can be seen in the oral cavity. There may be recurrent oral aphthae and periodontitis as oral manifestations in FMF.

The aim of this study was to evaluate the effect of oral and dental health on FMF patients and to evaluate the demographic characteristics of the disease in three different age groups (0-5, 5-11, 12-18), episodes of attack, duration and frequency of attacks, and to evaluate the acute phase reactant values. A total of 378 children with FMF were included in the study. 199 patients' oral and dental health assessments were performed. Symptoms of the disease of the investigators were at the age of 5 years and below of the age of onset of 69%. The most common symptoms of the patients were fever, abdominal pain and joint pain. In the dental examinations made, 83,4% of the patients had milk tooth, 52,3% had permanent tooth decay and 91,5% had any tooth decay. M694V was significantly higher in patients with homozygotes than in those without dental caries ($p = 0.025$). In the past six months, the presence of any tooth decay in patients with an attack was significantly higher ($p = 0.017$). Patients who used regular medication were significantly lower than those who did not use the gingival index ($p = 0.005$).

In conclusion, this study showed that patients with M694V mutations in FMF patients had a more serious illness and that tooth decay was more frequent in this mutation. It has also been shown that the frequency of attacks of FMF patients with poor oral and dental health is increased.

Key Words: Familial Mediterrean Fever, clinical findings according to age groups, M694V homozygous mutation, risky mutations, regular drug use, need for additional treatment, mouth and dental health, tooth decay, periodontite, plaque index, gingival index, oral aphtae

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Etiyopatogenez.....	4
2.4. Genetik.....	9
2.5. Epigenetik ve Çevre	12
2.6. Klinik Özellikleri	13
2.7. Tanı	19
2.8. Ayırıcı Tanı	23
2.9.Tedavi.....	24
2.10. Komplikasyonlar	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
3.1. Çalışma Verileri	34
3.2. Periodontitin Değerlendirilmesi	35
3.3. Hastalık Aktivite Değerlendirmesi.....	36
3.4. Tedavi Uyumunun Değerlendirilmesi.....	37
3.5. Çalışma Kaynakları.....	37
3.6. İstatistiksel Yöntemler	37
4. BULGULAR.....	39
4.1. Hastaların Genel Özellikleri.....	39
4.2. Hastalığın Başlangıç Yaşına Göre Hastaların Genel Özellikleri	44

4.3. Hastaların Diş Çürüğü Durumuna Göre Hastalık Aktivitesi ve Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	46
4.4. Hastaların M694V Homozigot Olma Durumlarına Göre Genel Özellikleri, Hastalık Aktivitesi ve Ağız-Diş Bulgularının Karşılaştırılması	50
4.6. Hastaların Şimdiki Yaş Gruplarına Göre Laboratuvar Değerleri, Hastalık Aktivitesi ve Ağız-Diş Bulgularının Karşılaştırılması.....	61
4.7. Hastaların İlaç Kullanım Özelliklerine Göre Laboratuvar Değerleri, Hastalık Aktivitesi ve Ağız-Diş Bulgularının Karşılaştırılması.....	64
4.8. Oral Aft Varlığına Göre Hastaların Genel Özellikleri, Laboratuvar Değerleri, Hastalık Aktivitesi ve Ağız-Diş Bulgularının Karşılaştırılması	65
5. TARTIŞMA	70
6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	80
KAYNAKLAR	83
EKLER.....	91
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	91
Ek 2 Örnek Hasta Formu.....	92
Ek 3 Ailevi Akdeniz Ateşi (Fmf) Hastalarının Ağız Diş Sağlığı Durumlarının Belirlenmesi Araştırması Anket Ve Muayene Formu	97
Ek 4. Aydınlatılmış Onam Formu	103
Ek 5. AIDAI formu	106
Ek 6. Yayımlama ve Fikri Mülkiyet Hakları Beyanı	107

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAA	: Ailevi Akdeniz ateşi
AIDAI	: Otoinflamatuvar hastalıklar aktivite indeksi
AIM2	: sensors absent in melanoma 2
ASC	: Apoptosis-associated speck like protein with a CARD
CAPS	: kriyoprin ilişkili periyodik ateş
CARD	: Kaspaz güçlendirme etki bölgesi
CRP	: C-reaktif protein
DMARDs	: hastalık düzenleyici romatizmal ilaçlar
dsDNA	: çift sarmallı DNA
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: Avrupa Romatizma Karşıtı Birlik
GI	: gingival indeks
HIDS	: hiper immunglobulin D sendromu
IL	: interlökin
ISS	: Uluslararası AAA aktivite skoru
MEFV	: MEditerranean FeVer
MHC	: major doku uyum kompleksi
MICA	: major doku uyum kompleksi sınıf 1 ilişkili gen
NLR	: NOD-like reseptör
NLRP3	: NLR ailesi pyrin bölgesi içeren 3
NSAİİ	: non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PAPA	: piyojenik steril artirit, piyoderma gangrenosum, akne
PAPA	: pyojenik sterik artrit, pyoderma gangrenozum, akne
PFAPA	: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu
PI	: plak indeksi
PRR	: pattern-recognition receptors
PSTPIP1	: prolin serin treonin fosfotaz ilişkili protein 1
PyD	: Pyrin etki bölgesi
SAA	: serum amiloid A
SAA1	: tip 1 serum amiloid A protein

- SHARE** : Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe
TNF : tümör nekrozis faktör
TRAPS : tümör nekroz faktörü reseptörüyle ilişkili periyodik sendrom

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. AAA mutasyonunun dağılımı.....	3
Şekil 2.2. AAA'nın sık olduğu bölgeler ile ilgili harita.....	4
Şekil 2.3. MEFV geni ekzonları ve kodladıkları pyrin proteini bölgeleri	5
Şekil 2.4. Pysin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin gösterimi.....	7
Şekil 2.5. Otoinflamatuvar hastalıklardaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar stiokinler arasındaki ilişki.....	8
Şekil 2.6. MEFV geninin yapısı ve yaygın olarak görülen mutasyonların gen üzerindeki dağılımı	10
Şekil 2.7. AAA tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmalarının şematik gösterimi	26

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. MEFV gen varyantları.....	11
Tablo 4.1. Hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri.....	40
Tablo 4.2. Hastaların hastalıklarıyla ilgili diğer özellikleri.....	41
Tablo 4.3. Hastaların son başvuru anındaki laboratuvar değerleri	41
Tablo 4.4. Hastaların ağız ve diş bulguları	42
Tablo 4.5. İncelenen hastalarda saptanan MEFV gen mutasyonları.....	43
Tablo 4.6. Yaş gruplarına göre bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı.....	44
Tablo 4.7. Başlangıç yaş gruplarına göre laboratuvar bulgularının dağılımı	45
Tablo 4.8. Süt dişi çürüğü bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının, hastalık aktivite skoru ve AIDAI değerlerinin dağılımı	46
Tablo 4.9. Kalıcı Diş çürüğü bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının ve hastalık aktivite dağılımı.....	47
Tablo 4.10. Herhangi bir diş çürüğü bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının ve hastalık aktivite dağılımı	48
Tablo 4.11. Diş Çürüğü olan ve olmayan hastalar arasında son 6 aydaki atak sıklığının ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı	49
Tablo 4.12. M694V homozigot olma durumuna göre bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı.....	50
Tablo 4.13. M694V homozigot olma durumuna göre laboratuvar bulgularının, düzenli ilaç kullanım özelliğinin ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı.....	51
Tablo 4.14. M694V homozigot olma durumuna göre ağız ve diş bulguları.....	52
Tablo 4.15. M694V homozigot olma durumuna göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı	53
Tablo 4.16. Mutasyon grubuna göre bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı.....	55
Tablo 4.17. Mutasyon grubuna göre laboratuvar bulgularının, düzenli ilaç kullanım özelliğinin ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı	56

Tablo 4.18.	Mutasyon grubuna göre diş muayene sonucunun dağılımı	58
Tablo 4.19.	Mutasyon grubuna göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı	60
Tablo 4.20.	Şimdiki yaş gruplarına göre laboratuvar bulgularının, düzenli ilaç kullanım özelliğinin ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı	61
Tablo 4.21.	Şimdiki yaş gruplarına göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı	63
Tablo 4.22.	Düzenli ilaç kullanma durumuna göre laboratuvar bulgularının, diş muayene sonucunun ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı	64
Tablo 4.23.	Muayenede oral aft bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının, diş muayene sonucunun ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı	65
Tablo 4.24.	Muayenede oral aft bulunma durumuna göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı	66
Tablo 4.25.	Tekrarlayan oral aft bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının, diş muayene sonucunun ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı	67
Tablo 4.26.	Tekrarlayan oral aft bulunma durumuna göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı	68

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otoinflamatuvar bir hastalık olan ailevi Akdeniz ateşi (AAA), özellikle ülkemizde sıklıkla görülmektedir. Bu hastalığın farklı yaş gruplarında farklı özelliklerle prezente olabileceği bilinmektedir ve AAA hastalarının yaş gruplarına göre değerlendirilmesi üzerine literatürde birkaç adet çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda AAA hastalarının yaş gruplarına göre başlangıç semptomları, M694V mutasyon sıklığı ve hastalığın seyri değerlendirilmiştir.

Ağız boşluğunda çok sayıda hastalığa bağlı lezyon görülebilir. Romatizmal hastalıklarda da gerek hastalıkların kendi seyri esnasında, gerekse kullanılan ilaçların etkisiyle ağız içi lezyonları ve diş sağlığı sorunlarıyla sık karşılaşılmaktadır. AAA'ya mukoza bulguları eşlik edebilmektedir. Tekrarlayan aftöz oral ülserler en sık karşımıza çıkanıdır. Çocukluk çağı AAA'lı hastalarda ağız sağlığı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Yapılmış olan birkaç çalışma ise erişkin yaş grubunu kapsamaktadır. Daha önce bu konuda yapılmış pediatrik çalışmanın olmamasına rağmen erişkin çalışmalarına dayanarak bu grup hastada daha sık ağız-diş sağlığı problemleri ile karşılaşıldığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda, AAA hastalarını yaş gruplarına göre gruplandırarak, hastalığın klinik gidişi, aktivitesi açısından farklılıkların belirlenmesi, genotipin hastalık üzerindeki etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca hastaların bir kısmında ağız ve diş sağlığı değerlendirilmesinin yapılması, AAA'da ağız-diş sağlığı üzerine etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)

Ailevi Akdeniz ateşi tüm dünya genelinde en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır. Tekrarlayan ve yaklaşık 6-72 saatte kendini sınırlayan ateş, peritonit, plevrit, perikardit, artrit ve bazen erizipel benzeri deri döküntüleri ile karakterizedir (1,2). Özellikle Akdeniz ülkelerinde sık görülür ve bazı bölgelerde taşıyıcılık 1/7 kadar siktir (2). Ataklar haftada bir veya yılda birkaç kez olabilir (3). Otozomal resesif geçiş gösterir. Hastalık ilk olarak Janeway ve Mosenthal tarafından 1908 yılında tekrarlayan ateş ve karın ağrısı olan altı yaşında Yahudi bir kız hastada tanımlanmıştır. Siegal tarafından ise benzer şikayetleri olan başka bir hasta benign paroksizmal peritonit adı ile vaka takdimi olarak sunulmuştur. Periyodik ateş tanımı 1948 yılında Reimann tarafından, AAA tanımı ise 1955 yılında Sohar ve arkadaşları tarafından ilk defa kullanılmıştır. 1972 yılında kolşisin AAA tedavisinde kullanılmaya başlanana kadar hastalık fatal seyretmekteydi. Birçok çalışma kolşisin tedavisinin AAA semptomlarını etkilemenin yanı sıra amiloidoz gelişimini önlediğini göstermiştir (3,4). 1992 yılında 16. kromozomun hastalıktan sorumlu olduğu ve 1997 yılında hastalık ile ilgili gen saptanmıştır (5,6). AAA ataklar ve ataklar arası subklinik inflamasyon nedeni ile hayat kalitesini etkileyen bir hastalıktır. Tedavi almayan veya iyi tedavi edilmemiş hastalarda başta böbreklerde olmak üzere organlarda amiloid A birikimi olup, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan amiloidoz gelişebilmektedir (3,4).

2.2. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz ateşi birçok etnik grupta bildirilmesine rağmen esas olarak Akdeniz bölgesinde sık görülür. Araplar, Türkler, Ermeniler, Yunanlar, İtalyanlar, Kuzey Afrikalı yahudiler (Fas, Cezayir, Tunus) ve doğu Avrupa yahudilerinde daha sık görülür (2). Türkiye AAA'nın en sık görüldüğü bölgelerden biridir. Prevelansı yaklaşık olarak 1/400-1/1000 civarındadır ve yaklaşık 100.000 AAA hastası olduğu düşünülmektedir. İsrail'de 1/1000'den biraz daha sık ve Ermenilerde 1/1500 civarında görülmektedir (3). Akdeniz bölgesi dışındaki Japonya, Avrupa, Çin ve güney Amerika gibi yerlerde de görülebilmektedir. Sahra altı Afrika, Etiyopya, Yemen, İskandinav ülkeleri, güney Asya, Hindistan ve Tayland'da ise hastalık hiç bildirilmemiştir (2).

Ben-Chetrit ve Touitou'nun yaptığı bir araştırmada Orta Doğu AAA hastalarında M694V, M694I, V726A, E148Q, ve M680I mutasyonlarının daha sık olduğu saptanmış. Bu araştırmada M694V, V726A ve E148Q mutasyonlarının kökeninin ilk olarak 2500 yıl önce Mezopotamya'ya kadar uzandığı bildirilmiştir (2,3). Mezopotamya insanlığın ilk yerleşim yeridir. İlginç olarak, Türk hastalar, yine insanlığın ilk çiftçilerinin yerleştiği Orta Anadolu'da birikmiştir. Taşıyıcıların sıklığı bu toplumlarda 1/3 ile 1/5 arasında değişmektedir. Taşıyıcıların neden bu kadar sık bulunduğu merak uyandıran bir sorudur. Taşıyıcıların, orak hücre taşıyıcılığında sıtmaya karşı korunan olgular gibi, sık görülen öldürücü bir organizmaya karşı seçilmiş olabilecekleri tartışılmıştır. Tüberkülozunda aday bir mikroorganizma olabileceği düşünülmüş ancak ön çalışmalar tüberküloza karşı bir avantaj göstermemiştir (7).

Ben-Chetrit ve Touitou'nun hipotezine göre M694V ve E148Q mutasyonları 8. yüzyılda gemiciler aracılığı ile Akdeniz'den İspanya ve kuzey Afrika'ya, kara ve deniz yolu ile V726A mutasyonu Avrupa'ya, Ermenistan ve Türkiye gibi toprak komşuları olan yerlerde ise direkt etkileşim ile mutasyonlar yayılmıştır (2,3).



Şekil 2.1. AAA mutasyonunun dağılımı. Koyu işaretli bölge hipoteze göre üç eski mutasyonun kökeni. Kesikli çizgiler ise mutasyonun deniz ve kara ile yayılım gösterdiği bölgeler (2).

11. yüzyılda İspanya'dan ayrılan 'Chuetas' topluluğundaki AAA hastaları ile 16. yüzyılda İspanya'dan ayrılan kuzey Afrika yahudilerindeki AAA fenotipinin benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Bu benzerliğin her iki grubun İspanya'da yaşadığı dönem olan 8. yüzyılda Müslümanlar ile orta doğudan geldiğini düşündürmüştür.

Ben-Chetrit ve Touitou Japonya'da da AAA görülmesini Türkiye'den mutasyonun ipek yolu aracılığı ile yayılmış olabileceğini öne sürerek açıklamışlar. Sıklıkla M694I ve E148Q mutasyonlarının olmasının sporadik mutasyondan daha çok bu bölgeden yayılmış olma ihtimalini desteklediğini belirtmişlerdir.

AAA'nın Avrupa'ya eski dönemlerde yayılmak ile birlikte Amerika'ya daha çok modern zamanlarda yayılmış olduğunu ve Kuzey Amerika'da yaşayanların birçoğunun orta doğu kökenli olduğunu öne sürmüşlerdir (2,3).



Şekil 2.2. AAA'nın sık olduğu bölgeler ile ilgili harita. Yuvarlak; AAA'nın sık olduğu bölgeler. Oklar; mutasyonların dağılım yönlerinin tahmini gösterimi (3).

2.3. Etiyopatogenez

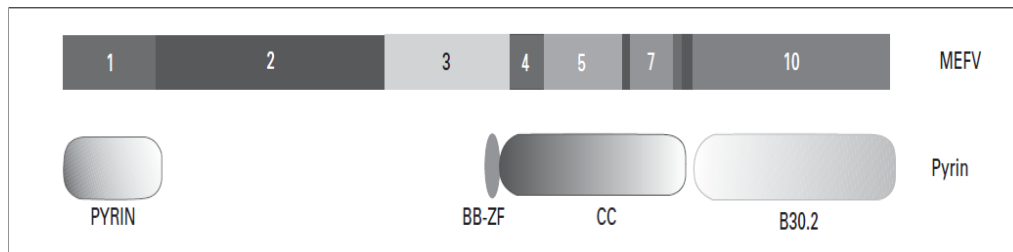
AAA, Siegal tarafından ilk olarak 1945 yılında etnik kökenden bağımsız olarak alerjik bir durum olarak düşünülmüştür. Ardından hastalığın katekolamin ve testosteron metabolitlerine bağlı olabileceği belirtildesede bu diğer araştırmalar tarafından desteklenen bir düşünce olmamıştır. Bu sırada, Matzner ve arkadaşları

serozal ve sinoviyal sıvılarda kompleman 5a inhibitör aktivitesinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu buluş tekrarlayan atakları ve anatomik yerleri açıklayabilmek ile birlikte asıl AAA patogenezinin ortaya çıkışı pyrin proteinini kodlayan MEFV(MEditerranean FeVer) geninin bulunması ile olmuştur (8).

AAA geni 1997 yılında Uluslararası AAA ve Fransız AAA konsorsiyumları tarafından klonlanmıştır. MEFV adı verilen bu gen 3505 nükleotid içermekte ve 10 ekzondan oluşmaktadır. MEFV geni Amerikalıların pyrin (Latince 'pyrexia' dan gelen ateş düzenleyen protein anlamında), Fransızların marenostrin (Latince Mareo nostrum olan Akdeniz'in eski adıdır) adını verdikleri bir protein kodlamaktadır (9).

Pyrin, 781 aminoasitten oluşan, 86 kDa'luk arjinin ve lizin aminoasitlerince zengin, pozitif yüklü bir proteindir (9). Esas olarak polimorfonükleer hücreler, sitokin ile aktif hale gelmiş monositler, dentritik hücreler ve sinoviyal fibroblastlarda bulunur (10). Pyrin proteini, nükleer lokalizasyon sinyali de içermektedir. Bu sinyal dizisinin varlığı proteinin çekirdekte lokalize olduğunu ve bir transkripsiyon faktörü olarak fonksiyon gördüğü görüşünü düşündürmüştür. Ancak yapılan çalışmalar, pyrinin monositlerde sitoplazmada, sinoviyal fibroblastlar ve nötrofillerde ise çekirdekte lokalize olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, pyrinin bulunduğu hücreye göre farklı proteinlerle etkileşime girerek, farklı fonksiyonları üstlenebileceğini göstermektedir. Pyrin proteini, dört fonksiyonel bölge içermektedir:

- Amino (N) ucu PYRIN bölgesi (PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir),
- "B box zinc finger" bölgesi (BB-ZF),
- "Coiled coil" bölgesi (CC),
- Karboksi (C) ucu B30.2 bölgesi (9).



Şekil 2.3. MEFV geni ekzonları ve kodladıkları pyrin proteini bölgeleri (9).

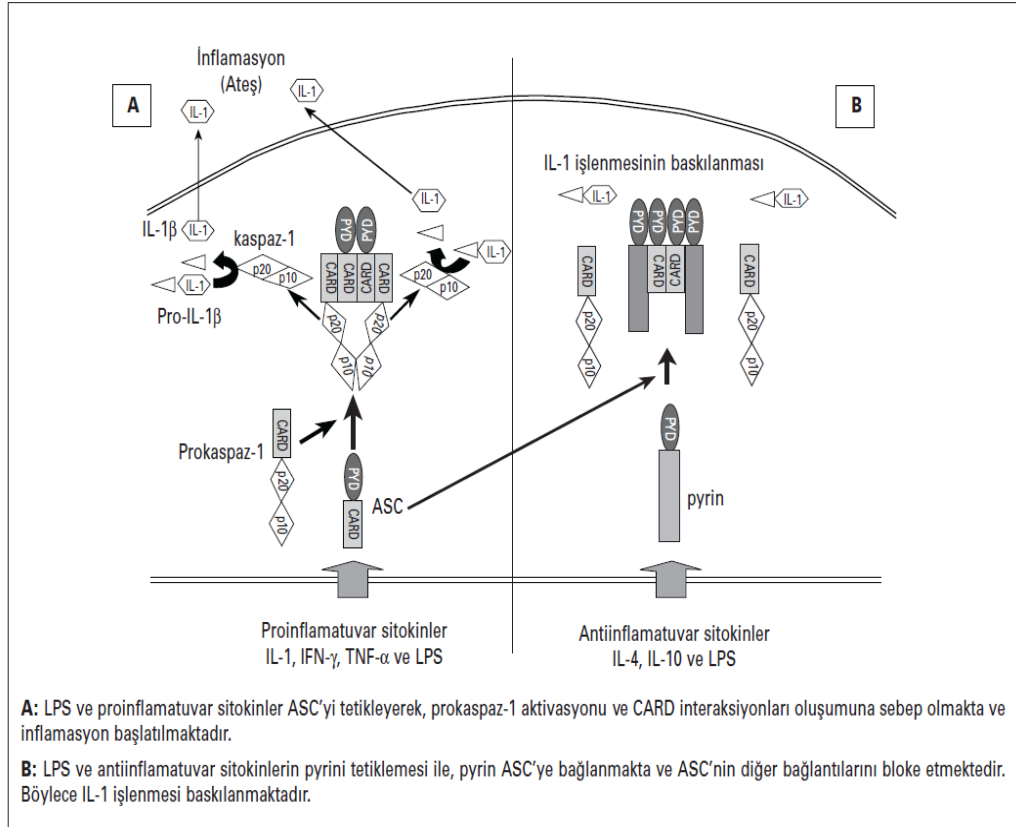
Proteinin hücre düzeyindeki fonksiyonuna ışık tutmak amacıyla yapılan maya-2-hibrid sistemi çalışmalarında, AAA'da pyrin ile ilişkili ASC(apoptosis-associated speck like protein with a CARD) proteini saptanmıştır (11).

ASC; ilk olarak apopitotik hücrelerde leke şeklinde ifade edilen agregatların oluşumuna sebep olan protein olarak tanımlanmıştır. ASC yapısal olarak, 195 aminoasitten oluşan, amino ucunda pyrin etki bölgesi(PyD), karboksi ucunda kaspaz güçlendirme etki bölgesi(CARD) içeren bir proteindir. ASC hem sitoplazma hem de çekirdekte bulunmaktadır. ASC'nin, PyD bölgesi sayesinde, diğer PyD içeren proteinlerle (kriyopyrin, PYPAF7, DEFCAP proteinleri gibi) protein-protein etkileşimine katıldığı gösterilmiştir. CARD ise ASC'nin fonksiyonel aktivitesinde önemli olduğu bilinen bölgesidir.

ASC; üç önemli hücresel işlemde;

1. Apoptoz,
2. IL-1'nin işlenmesi ve salgılanması ile ilişkili prokaspaz-1'in oluşturulması ve aktivasyonu,
3. İnflamatuvar cevabın başlaması ve yayılmasında görevli bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B aktivasyonunda rol oynamaktadır.

ASC, prokaspaz-1'e (IL-1 dönüştürücü enzim) bağlanarak onun agregasyonunu ve otoaktivasyonunu sağlamaktadır. Aktif kaspaz-1, pro-IL-1'i IL-1'e çevirmekte ve salgılanan IL-1, kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatmaktadır (9). Normal pyrin proteini C terminalinde bulunan B30.2 bölgesi aracılığıyla ASC'ye bağlanarak, kaspaz-1 aktivasyonunu ve sonuç olarak IL-1 üretimini düzenler. AAA hastalarındaki mutasyonlar genellikle B30.2 bölgesini etkiler ve bunun sonucunda IL-1 aktivitesi artarak, inflamatuvar ataklar ortaya çıkar (12).

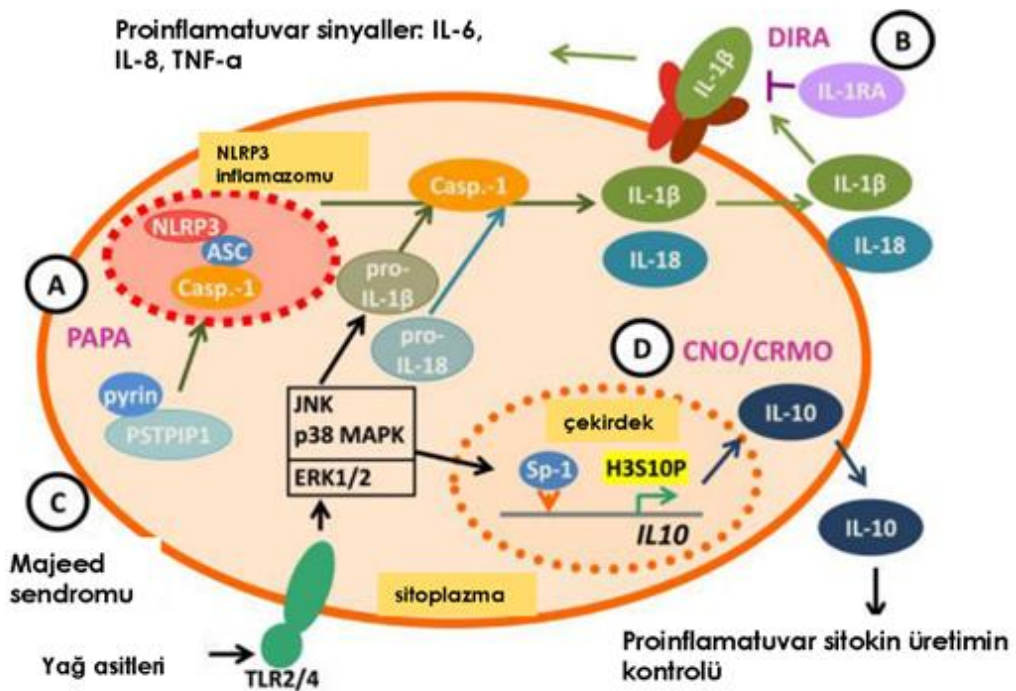


Şekil 2.4. Pyrin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin gösterimi (9).

PSTPIP1 (prolin serin treonin fosfataz ilişkili protein 1) sitozolik bir fosfatazdır ve mutasyonu sonucunda PAPA (pyojenik sterik artrit, pyoderma gangrenozum, akne) gelişir. PSTPIP1 mutasyonlarında enzimin pyrin ile bağlanmasının arttığı gösterilmiş ve AAA patogenezinde ASC, pyrin ve PSTPIP1 trimoleküler kompleksin etkili olduğu düşünülmüştür (1,13). Pyrin ve PSTPIP1 arasında etkileşim tam bilinmemekle birlikte aktive edilmiş hücrelerde migrasyon sırasında immunokimyasal olarak yapılan çalışmalar ile pyrin-aktin, PSTPIP1-aktin ve pyrin-PSTPIP1 etkileşimleri gösterilmiştir (14).

Doğal immun sistem, patojenleri ve sistem için tehdit oluşturan antijenleri PRR (pattern-recognition receptors) aracılığıyla tanır. PRR'nin en önemli bileşenlerinden birisi hücre içi yerleşimli NOD-like reseptörlerdir (NLR). NLR'ler inflamatuvar mediatörlerin oluşması için gerekli inflamazomların önemli bileşenleridir (15). Patojenler veya yabancı antijenler ile karşılaşıldığında kaspaz-1'i aktive ederek inflamasyonu uyarırlar. İnflamazomlar mekanizmalara henüz yeni anlaşılmaya çalışılmakta olan immünolojik yollardır (16). İlk olarak 2002 yılında

tarif edilmişlerdir. NLRP1, NLRP2, NLRP3, çift sarmallı DNA(dsDNA), AIM2(sensors absent in melanoma 2) ve NLRC4 tanımlanan inflamazomlardır. Mekanizması en iyi anlaşılana NLRP3, diğer adı ile pyrin bölgesi içeren protein 3'dür. NLRP3 inflamazomunda NLRP3 dışında, ASC ve prokaspaz-1'de bulunur. Bu 3 proteinin sıkı etkileşimi ile inflamazom etki göstermektedir. İmmun sistemin aktive hale geçmesi ile NLRP3 inflamazomu açılarak NLRP3, ASC ve prokaspaz-1 arasında etkileşim meydana gelmektedir. Oluşan kompleks prokaspaz-1'i tetikleyerek proinflamatuvar sitokinlerin 'pro' formlarından aktif formlarına dönüşümünü arttırarak IL-1 β ve IL-18 üretimini arttırır. AAA'nın da NLRP3 inflamazom aktivasyonu ile giden bir hastalık olduğu düşünülmektedir (17). Yapılan hayvan çalışmaları ile de AAA'lı monositlerdeki IL-1 β sekresyonunun NLRP3 inflamazomu üzerinde aktive oldukları gösterilmiştir (18).

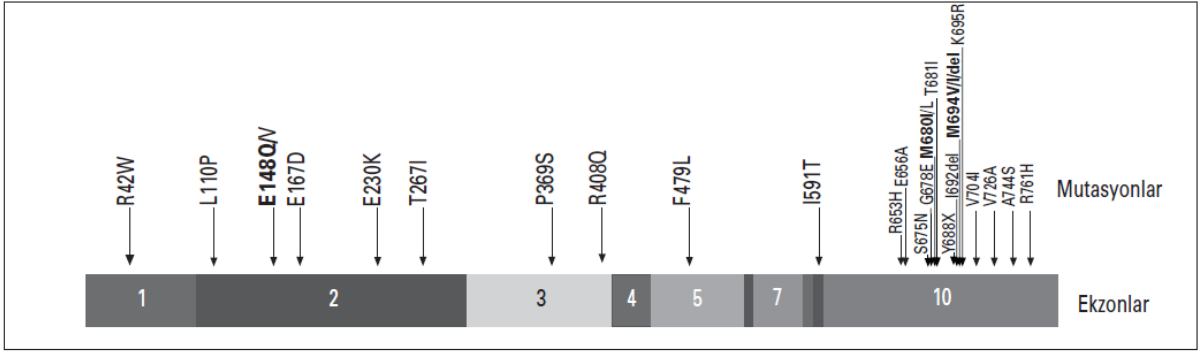


Şekil 2.5. Otoinflamatuvar hastalıklardaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki. Antijenik uyarı ile NLRP3 inflamazomunun aktive olması ile pro-IL-1 β , aktif formu IL-1 β 'ya dönüşüp, artarak AAA patogenezinde etkili olmaktadır (12).

Pyrin bakteriyel modifikasyonu sağlayan spesifik immun algılayıcıdır ve NLRP3 inflamazomunun bir parçasıdır. Bunun ile ilgili ilk bilgi Francisella Tularensis ile enfekte insan monositlerinde ve T hücrelerinde pyrin uyarımı ve IL-1 salınımının arttığı gösterilmesi ile olmuştur. Vücuda giren bakteri toksinleri etkisini konağın RhoGTPazlarında modifikasyon yaparak gösterirler. Bu durumda pyrini uyardığı gösterilmiştir. Diğer inflamazomlardan farklı olarak pyrin inflamazomunun bakteriden salınan ürünlerden daha çok bakterinin virulans mekanizması tarafından aktive olduğu gösterilmiştir. Ardından *Clostridium difficile*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Histophilus somni* ve *Burkholderia cenocepacia* gibi bakterilerinde RhoGTPazlarında modifikasyon yaparak pyrin uyarılmasına neden oldukları saptanmıştır. Bu yüzden MEFV mutasyonunun bazı bakterilere karşı direnç gelişmesinde faydalı olabileceği öne sürülerek, hastalıkta çevrenin etkisi gösterilmeye çalışılmıştır (19).

2.4. Genetik

MEFV geni miyelopoiezis sırasında aktive olmakta ve olgun nötrofillerde, eozinofillerde ve bazofillerde ekspresyonu görülmektedir. Ayrıca AAA kliniğine neden olan dendritik hücrelerde ve deri ve sinovyal fibroblastlarda da eksprese olmaktadır. 16. kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV geni üzerinde bugüne kadar birçok mutasyon tanımlanmıştır (9). Birçoğu missense mutasyondur (2). Bu mutasyonlar genin 10. ekzonunda yoğunlaşmış olup, AAA hastalığında yaygın olarak görülen M694V, M680I ve V726A mutasyonları da yine bu bölgede bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda Türk AAA hastalarında MEFV geninde en sık görülen mutasyonların oranı; M694V için %51.55, M680I için %9.22, E148Q için %3.55, V726A için %2.88, M694I için %0.44 olarak belirlenmiş ve Türk toplumundaki AAA taşıyıcılığı %20 olarak rapor edilmiştir (9).



Şekil 2.6. MEFV geninin yapısı ve yaygın olarak görülen mutasyonların gen üzerindeki dağılımı (9).

AAA hastalığında fenotip ile genotip arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır. Birçok grup, M694V mutasyonunun hastalığın daha ciddi formu ile ilişkili ve homozigot formda M694V mutasyonu taşıyan hastaların amiloid geliştirme risklerinin yüksek olduğunu ileri sürmektedir. Buna karşılık, E148Q ve V726A mutasyonlarının düşük penetranslı ve amiloid geliştirme riskinin düşük olduğu düşünülmektedir (9,20). Homozigot M694V mutasyonu olan AAA hastalarının heterozigot mutasyonu olan hastalara göre hastalık daha ciddi seyretmektedir. Homozigot hastalar daha sık atak geçirmekte ve splenomegali, artrit ve cilt bulguları daha fazla görülmektedir (21). Heterozigot asemptomik kişiler ile ilgili yapılan çalışmalarda ise bu kişilerde akut romatizmal ateş, romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklara yatkınlık olduğu, yılda dört veya daha fazla ateş ataklarının olduğu ve artraljilerinin olduğu gösterilmiş (22,23). Heterozigot taşıyıcıların AAA kliniği oluşturmaları ile ilgili bir düşünce inflamasyonu düzenleyen diğer düzenleyici genlerin olmasıdır. Bunlardan biri serum amiloid A(SAA) genidir. Akut faz reaktanı olan SAA'yı kodlar ve NLRP3 inflamazomunu uyararak inflamasyonun başlamasına neden olur (23).

E148Q mutasyonu ekzon 2'de yer alır, genellikle hafif ve sessiz hastalık ile ilişkilidir. Gerçek bir mutasyondan daha çok polimorfizm olarak değerlendirilmektedir (2). E148Q taşıyıcılığı tüm toplumlarda %10-13'dür (21). Doğu Asya'da sağlıklı kişilerde %21'in üzerinde olduğu yerler vardır. E148Q mutasyonu son önerilere göre önemi belirsiz mutasyon olarak kabul edilmiştir ve AAA tanısını desteklememektedir. Bunun ile birlikte homozigot E148Q mutasyonu olup AAA fenotipinde olan veya

mutant bir mutasyon ile birlikte E148Q mutasyonu olan ve AAA fenotipi olan hastalarda vardır (23).

Son çalışmalara göre MEFV geninin 300'e yakın varyantı vardır fakat bunlardan özellikle M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, E167D, T267I, I692del, K695R, E148Q, P369S, F479L, ve I591T mutasyonlarına bakılması öneriliyor. Tanımlanan tüm varyant mutasyonlar ve fenotip ile ilişkilerine <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers> internet adresindeki veri tabanından ulaşılabilmektedir (22).

Tablo 2.1. MEFV gen varyantları

Gen	Patojen varyantlar	Önemi bilinmeyen varyantlar	Normal varyantlar
<i>MEFV</i>	M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D, T267I	E148Q, P369S, F479L, I591T, K695R	R202Q, R408Q

- SHARE (Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe)'in son önerilere göre;
- AAA klinik tanıdır. Genetik testler tanıyı destekler fakat hastalığı ekarte ettirmezler.
- M694V homozigot hastalarda daha ciddi hastalık görülmektedir.
- Yaygın mutasyonları, özellikle ekzon 10'da 694 ve 680 pozisyonunda olan, homozigot veya heterozigot taşıyan AAA hastalarında ciddi hastalık görülmektedir.
- E148Q varyantı sık görülmektedir. Önemi belirsiz bir varyanttır ve tanıyı desteklemez.
- Homozigot M694V mutasyonu olan hastalar erken başlangıçlı hastalık açısından risk altındadırlar (24). Yapılan bir çalışmaya göre özellikle M694V homozigot olan hastalarda M694V/V726A, M694V/E148Q ve V726A homozigot hastalara göre hastalığın daha erken başladığı gösterilmiştir (25).

Benzer başka bir çalışmada da M694V homozigot hastalarda hastalık başlangıç yaşı 6.4 ± 5 yıl, heterozigot hastalarda ise 13.6 ± 8.9 yıl olarak bulunmuştur. Homozigot hastaların yarısından fazlasında hastalığın 5 yaştan önce bulgu verdiği saptanmıştır (26).

- Semptomsuz homozigot M694V mutasyonu olan hastalar tedavi planı açısından yakın takip edilmelidirler.
- İki farklı patojenik MEFV mutasyonu olan semptomsuz hastalar amiloidoz açısından risk faktörü varsa (yaşadığı bölge, aile hikayesi, yüksek akut faz reaktanı veya SAA) tedavi başlanmalı ve yakın takip edilmelidirler (24).
- Ayrıca MEFV mutasyonunun Behçet hastalığı, romatoid artrit, juvenil idiopatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Alzheimer hastalığı, ankilozan spondilit ve sistemik lupus eritematozus ile ilişkili olduğu bilinmektedir (27).

2.5. Epigenetik ve Çevre

Aynı genotipe sahip AAA hastaları farklı fenotip ile prezente olabilirler. Bu durum diğer düzenleyici genler, epigenetik ve çevre ile açıklanabilir.

Çevrenin etkisini belirtmek amacı ile Avrupa'ya giden doğu Akdenizli AAA hastalarında hastalığın daha hafif seyirli olması veya Amerika'da yaşayan Ermeni AAA hastalarında amiloidozun daha az olması gösterilebilir (28). Aynı şekilde Avrupa'da yaşayan Türklere AAA'ya bağlı amiloidoz Türkiye'de yaşayanlar göre daha az görülmektedir (29).

Epigenetik mekanizmalardan histon modifikasyonu, metilasyon, mikroRNA'ların AAA patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada AAA hastalarında MEFV geninin 2. ekzonunda sağlıklı kişilere göre metilasyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. MikroRNA'lar posttranskripsiyonel olarak mRNA sayılarını azaltan ve translasyonlarını azaltan moleküllerdir. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus(SLE) ve tümör nekroz faktör reseptör ilişkili periyodik sendromda(TRAPS) mikroRNA'lar tespit edilmiştir. AAA'da henüz tespit edilmemek ile birlikte patogeneizde rol aldıkları düşünülmektedir.

Pyrin, NLRP3 inflamazomunda bulunan patojen tanıyan bir reseptördür, virulan patojenik aktiviteyi kontrol eder. Bu yüzden kişinin doğal immun sisteminin

ve bağırsak mikrobiotasında patogeneizde etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre sağlıklı kişiler ve AAA hastalarında atak sırasında ve ataklar arasında bağırsak mikrobiotasında değişiklik olduğu saptanmıştır (22).

2.6. Klinik Özellikleri

Ailevi Akdeniz ateşi belirgin ateş ve ağrı atakları ile karakterizedir. Hastalığın klinik tablosunu yineleyen ateş ve serozit atakları oluşturur. Atakların sıklığı değişken olup atak aralarında hasta tamamen sağlıklıdır. Hastalar uzun bir dönemi ataksız geçirebilirler. Hastaların %90'ında ilk atak 20 yaşından önce ortaya çıkar. Hastaların %50'sinde yaşamın ilk on yılı içerisinde, %5'inde ise otuz yaşından sonra hastalık belirtileri görülebilir. Atağın süresi çoğunlukla 2-4 gün arasında değişmesine rağmen daha uzun veya daha kısa süren ataklar olabilir. Tetikleyici etmenler genellikle bilinmemekle birlikte enfeksiyonların veya stresin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ataklar çoğunlukla herhangi bir bulgu vermeksizin ani olarak ortaya çıkar ve daha sonra kendiliğinden kaybolur. Bazı hastalarda sinirlilik, baş dönmesi, iştah artışı, tat duyusunda değişiklikler gibi çeşitli duyuşsal ve fiziksel şikâyetler prodromal belirti olabilir. Ataklarda bulunan klinik bulgular çeşitli şekillerde olabilmesine karşın en sık görülen atak şekli; ateş, karın ağrısı ve eklem bulgularının bir arada olduğu atak şeklidir (30).

AAA fenotipi üç alt grupta incelenir:

- Tip 1: Ateş, peritonit, sinovit, plevrit, nadiren perikardit ve menenjitin eşlik ettiği tekrarlayan kısa süreli inflamasyon ve serozit atakları vardır. Semptomlar ve hastalık ciddiyeti kişiye göre değişir. Ailede etkilenen başka kişiler olabilir. En önemli komplikasyonu böbrek yetmezliğine neden olabilen amiloidozdur.
- Tip 2: Daha nadirdir. Hastalar ilk amiloidoz ile başvururlar.
- Tip 3: Her iki allelde de mutasyon olmasına rağmen, hastalık klinik olarak belirti vermez ve amiloidoz görülmez.
- **AAA'nın sık bulguları:**
- **Tekrarlayan ateş:** Hemen hemen bütün hastaların ataklarının bir döneminde ateş vardır. Bazı ataklarda veya kolşisin alan hastaların atakları ateş olmadan olabilir. Ateşin şiddeti haftadan 40°C'ye kadar değişebilir.

Ateş birkaç saatten dört güne kadar yüksek kalabilir, fakat genellikle 24 saatte düşer (30). Çocukluk döneminde tek bulgu olabilir (27).

- **Karın ağrısı:** Hastaların %90'ında vardır. Genellikle ani başlayan ateş ile birlikte karın ağrısı vardır. Fizik muayenede karında hassasiyet, abdominal distansiyon, defans, rebound ve bağırsak seslerinde azalma vardır. Radyografik incelemede incebağırsakta çoklu hava-sıvı seviyeleri görülür (27). Akut batın özellikle apandisit, renal kolik ve kolesistit ile karışabilir ve hastalara laparotomi yapılır. Şikayetler genellikle 24-48 saatte kendiliğinden geriler. Hastaların bir kısmında atak sırasında kabızlık ve atak sonrasında ishal görülebilir. Sık peritonit atağına rağmen hastalarda adezyon nadirdir (31).
- **Artrit/Artralji:** Hastaların %75'inde vardır. Ani başlangıçlıdır. Travma veya efor sonrasında ortaya çıkabilir. Steril sinoviyal efüzyon vardır. 3 önemli özelliği vardır:
 - İlk 24 saatte yüksek ateş vardır.
 - Genellikle diz, dirsek, kalça gibi tek ve büyük eklemleri tutar.
 - 24-48 saat içerisinde sekel bırakmadan kendiliğinden düzelir.
 - Sıklıkla kalça ve dizde olmak ile birlikte ayak bileği, omuz, temporomandibular eklem veya sternoklavikular eklemde tutulum olabilir. Eklemler şiş ve ağrılıdır. Genellikle tekrarlayan monoartrit şeklindedir. Hastaların %5'inde uzun süren artrit olabilir. 18 yaş altındaki hastalarda artrit, artralji, miyalji ve erizipel benzeri deri döküntüsü geç başlangıçlı hastalara göre daha sıktır.
- **Plevrit:** Hastaların %45'inde görülür. Genellikle tek taraflı, hızlı başlangıçlı ve kendiliğinden iyileşen plevrit vardır. Hastalar nefes alma sırasındaki ağrıdan şikayet ederler. Etkilenen tarafta solunum sesleri azalmıştır. Radyografik incelemelerde kostafrenik sinüste küntleşme görülür. Şikayetler genellikle 48 saat içerisinde kendiliğinden düzelir.
- **Perikardit:** Nadir görülür. Hastalar retrosternal ağrıdan şikayet ederler. Elektrokardiyogramda ST elevasyonu vardır. Radyografik incelemede kalp gölgesinde genişleme, ekokardiyografide perikardiyal efüzyon görülebilir. Tekrarlayan perikardit AAA'nın nadir bulgusudur fakat

hastalığın tek bulgusu olarak görülebilir (30). Tamponad ve konstriktif perikardit nadirdir (31).

- **Prodrom/atak öncesi semptomlar:** Hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Yaklaşık 20 saat içerisinde sonlanan duygusal, fiziksel ve nöropsikiyatrik rahatsızlık halidir.
- **Amiloidoz:** Özellikle tedavi edilmemiş hastalarda AA tipi amiloidoz gelişir. Kolşisin kullanımından önceki dönemlerde Türklerde %60, kuzey Afrika Yahudilerinde %75 civarında görülmekteydi. En sık böbrekte amiloid birikimi olmak ile birlikte bütün organlarda birikim görülür. AAA'ya bağlı pulmoner amiloidoz çok nadirdir. Persistan proteinüriden, nefrotik düzeyde protein kaybına kadar geniş aralıkta olabilir. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyerek diyaliz ve renal transplantasyon ihtiyaçları olur. Tip 2 AAA'da asemptomatik olan hastalarda da amiloidoz görülebilir. Amiloidoz prevalansı etnik kökene, genotipe, cinsiyete göre değişir. Hastalığın başlangıç yaşı ne kadar erkense ve hastalık tanısı ile başlagıcı arasında geçen süre ne kadar fazla ise amiloidoz riski o kadar fazladır. Ataklarında göğüs ağrısı, artrit ve erizipel benzeri deri döküntüleri olan hastalarda amiloidoz daha sıktır (27).

AAA'nın nadir bulguları

- **Erizipel benzeri deri döküntüsü:** Genellikle ayak üstünde, diz ve ayak bileği arasında ağrılı, şiş ve ısı artışı olan keskin kenarlı kırmızı deri döküntüleridir. 24-48 saat içerisinde yok olurlar. Nadiren AAA'nın ilk bulgusu olabilir. Erizipel benzeri deri döküntüsü dışında alt ekstremitede purpura, cilt altı nodül, makülo-papüler döküntü ve ürtiker de görülebilir (27,30).
- **Ateşli miyalji:** Uzamış, düşük dereceli ateş sırasında hayat kalitesini ciddi etkileyen miyalji gelişir. Eritrosit sedimentasyon hızında(ESH) artış, lökositoz ve hiperglobulinemi vardır. Yüksek ateş, karın ağrısı, ishal, geçici vaskülitik döküntüler, artrit ve artralji olması nedeni ile Ig A vaskülitisi(Henoch-Schönlein purpura) ile karışabilir. Şikayetler 6-8 hafta

kadar devam edebilir ve tedavisinde steroid kullanılır. Streptokokal enfeksiyonların bu durumu tetikledikleri düşünülmektedir (27).

- **Tekrarlayan ürtiker:** AAA'nın nadir bir bulgusudur.
- **Vaskülit:** Nadir bir bulgudur. AAA Ig A vaskülit ve poliarteritis nodosa ile birlikte görülebilmektedir. Poliarteritis nodosa ve Ig A vaskülit hastalarında AAA mutlaka sorgulanmalıdır.
- **Karaciğer-Dalak tutulumu:** Akut hepatit ve tekrarlayan hiperbilirubinemi kolşisin ile tedavi edilen AAA hastalarında bildirilmiştir. Hastaların %30-50'sinde splenomegali tarif edilmiştir. Bakılan rektal biyopsilerin çoğunun amiloid için negatif olması dalak büyümesinin amiloid birikimi sonucunda olmadığını düşündürmektedir.
- **Oftalmik Tutulum:** Optik nörit AAA'nın nadir bir klinik belirtisi olarak bildirilmiştir (30).
- **Aseptik menenjit:** AAA'nın nadir bir bulgusudur. Nadir aralıklı aseptik menenjit atakları olan ve kolşisinden fayda gören hastalar bildirilmiştir (27,31).
- **Skrotal tutulum:** Çocuklar ve genç erişkinler de daha sık görülür. 20 yaşından sonra nadir görülür. Şişlik, kızarıklık ve hassasiyet ile kendini belli eder. Anatomik sekel bırakmadan 12-24 saat içerisinde kendiliğinden geçer. Testiste tunica vaginalisin enflamasyonu sonucu genellikle tek taraflı oluşur. Erkek hastalarda sadece skrotal şişlik AAA'nın ilk belirtisi olabilir. Tekrarlayan orşitlerde ayırıcı tanıda AAA akla gelmelidir (30). Atakta tunika vaginalis tutulumuna bağlı erkek hastalarda testis torsiyonu gelişebilir (32).
- **İnfertilite:** Tedavi olmamış çoklu atakları veya amiloidozu olan hastalar infertilite açısından risk altındadır. Kolşisin tedavisi fertilitiyi artırır. Fakat bazı vakalarda mitozu engellediği için spermin çoğalmasını engelleyerek ve mikrotübüler fonksiyonu etkileyerek sperm motilitesini azaltarak azospermi veya oligospermiye neden olabildiği gösterilmiştir. Ayrıca AAA olan ve kolşisin kullanan bir hastada testis biyopsisinde amiloidoz gösterilmiş (33).

- **Atopi:** AAA'lı hastalarda kontrol grubuna göre alerjik rinit, astım ve atopinin daha az görüldüğüne dair çalışmalar vardır (34).
- **Kronik asit:** Bunun ile ilgili birkaç AAA hastası bildirilmiştir. Hastaların tekrarlayan asit ve ateşi olduğu, kolşisin tedavisinden fayda gördükleri belirtilmiştir (35).
- **Peritoneal malign mezotelyoma:** Çocukluğunda tekrarlayan peritonit atakları olan iki AAA hastasında gösterilmiştir. Lokal inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (36).
- **Psikiyatrik bulgular:** Yapılan çalışmalarda AAA hastalarında kontrol grubuna göre depresyona daha fazla yatkınlık olduğu gösterilmiştir (37).
- **Nörolojik bulgular:** AAA ile serebrovasküler olaylar, multipl sklerozis ve diğer demiyelizan hastalıklar arasında birliktelik olabileceği düşünülmektedir (27,38).

Diğer Klinik Bulgular:

- AAA hastalarının kemik mineral dansitesi yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi aynı olan kontrol grubuna göre daha düşüktür. Bu durum ataklar sırasındaki ve subklinik dönemdeki inflamasyon ile açıklanmaktadır.
- Ataksız dönemlerde AAA hastalarının serum homosistein ve lipoprotein a düzeyleri yüksektir. Bu durum subklinik inflamasyonu göstermektedir ve AAA hastalarında ateroskleroza yatkınlık yaratmaktadır (27).

AAA Hastalarında Ağız ve Diş Bulguları:

AAA'da ağız bulgusu olarak tekrarlayan oral aftlar ve periodontit olabilir. Oral aftlar nadir görülen mukokutanöz bulgulardır ve ataklara eşlik edebilirler. Tekrarlayan oral aftların etiyojisi tam bilinmemekle birlikte hücrel immunitedeki disregulasyon ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bazı sistemik hastalıklara Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, SLE, PHAPA ve AAA'ya eşlik edebilir. Son zamanlarda AAA tedavisinde kullanılan kolşisinin, mikrotübüler proteinlere bağlanma ve bunun sonucunda granulositlerin hareket ve fagositozunun bozulması gibi antiinflamatuvar etkilerinin tekrarlayan oral afta fayda ettiği saptanmıştır. Kolşisin

tedavisinin oral aftın tekrarlamasını, aftın sayı, büyüklük ve ağrısını azalttığı saptanmıştır (39).

AAA hastalarında atak sırasında akut faz reaktanlarında artış vardır ve atak sonrasında normale dönerler. Fakat bazı hastalarda düzenli ilaç kullanılmasına rağmen ataklar arasında da akut faz reaktanlarının yüksekliği devam eder. Bu yüksekliğin nedeni tam olarak bilinmemektedir.

AAA hastalarında tükürük salgısındaki sekretuvar immunglobulin A miktarında azalma ve gingivadaki kandan bakılan nötrofillerde fagositik fonksiyonlarda azalma olmasına rağmen, periodontal inflamasyon serumdaki akut faz reaktanlarındaki artış ile ilişkili olabilir.

Periodontit bakterilere bağlı gelişen lokal inflamatuvar bir durumdur. Sistemik inflamasyon ve immun cevap ile ilişkilidir. Birçok çalışma ile periodontit tedavisi ile sistemik inflamasyon belirteçlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Periodontit ve AAA'da birçok ortak patogenez bulunmaktadır. Her iki hastalıkta da genetik ve cinsiyet predispozisyonu olmak ile birlikte, yaş, eğitim, sigara, stres ve sosyal durum gibi ortak risk faktörleri olabilir ve her iki hastalıkta da inflamatuvar süreçler uyarılır (40). Moleküler yöntemlerin gelişmesi ile birlikte periodontitin genetiği ile ilgili bilgiler artmıştır. Erişkin ikizler ile yapılan çalışmalarda genetik alt yapının %38-82 arasında periodontit gelişimini etkilediği gösterilmiş. Özellikle IL-1 gen varyasyonlarının ciddi veya progresif kronik periodontit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kromozom 2q13-21'de lokalize olan gen IL-1 ile ilişkilidir ve ciddi, progresif periodontit ile birlikteliği bilinmektedir (41).

Yapılan bir çalışmada AAA hastalarında periodontit tedavisi sonrasında akut faz reaktanlarında belirgin azalma olduğu, periodontiti olan hastalarda ise akut faz reaktanlarının periodontiti olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu ve amiloidozun bu hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Amiloidozu olan grupta ortanca gingival indeks(GI), plak indeksi(PI), papiller kanama indeksi ve periodontal hastalık indekslerinin amiloidoz olmayan gruba göre daha yüksek oldukları belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada periodontal tedaviden 4-6 hafta sonra alınan akut faz reaktanlarında belirgin azalma olduğu da gösterilmiştir (40). Farklı bir çalışmada ise M694V homozigot AAA hastalarında heterozigot hastalara göre kronik periodontit görülme sıklığının 3,51 kat daha arttığı, her iki grubun ise sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında

periodontit riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Kolşisin tedavisinin mikrotübüller üzerindeki etkisi dışında osteoblast ve osteoklast üzerinde de düzenleyici etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden kolşisin tedavisinin periodontal hasardan koruyucu olduğu düşünülmüştür. Aynı çalışmada M694V homozigotluğu dışındaki diğer kolşisin alan AAA hastalarında periodontitin sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda yüksek hastalık aktivite skorunun ve kolşisin tedavisine direnç olmasının da periodontite yatkınlık yaptığı düşünülmektedir. Diğer bir olası mekanizma ise periodontitte major sitokinin IL-1 olmasıdır. M694V homozigotluğunda IL-1'in aşırı üretimi nedeni ile periodontite yatkınlık olduğu düşünülmektedir. Ayrıca patojenik mikrobiyanın IL-1 salınım yolağını aktive etmesi de periodontit gelişiminin diğer olası nedenidir. Fakat M694V heterozigot olan hastalarda periodontite yatkınlık gösterilememiştir (41).

2.7. Tanı

AAA tanısını koyduran kesin bir laboratuvar incelemesi yoktur. Klinik semptomlara dayanılarak tanı konulur ve aile hikayesi, etnik köken ile desteklenir. Atipik atakları olan bazı AAA hastalarında tanı konulması güç olabilir. Bu hastalarda da MEFV geninin tanımlanması sonrasında moleküler genetik tetkikler yapılabilmektedir. Her iki allelde mutasyon saptanan hastalar AAA tanısı alarak ömür boyu tedavi alırlar. Atipik semptomları olan ve tek allelinde mutasyon olan veya mutasyon saptanmayan AAA hastalarında genetik testler kesin tanı koydurucu veya hastalığı dışlayıcı bir kriter değildir. Arada kalınan hastalarda 3-6 ay kolşisin tedavisi verilerek atakların sıklık ve şiddetinde azalma olup olmaması değerlendirilir.

Ataklar sırasında laboratuvar incelemesi yapıldığında; lökositoz, akut faz reaktanlarında (eritrosit sedimentasyon hızı(ESH), C-reaktif protein(CRP), fibrinojen, haptoglobulin, kompleman 3 ve 4, serum amiloid A) yükseklik saptanır. Bu inflamasyon belirteçleri AAA atağı ile viral enfeksiyonlar, fibromiyalji, fonksiyonel karın ağrısı ve irritable bağırsak hastalığının ayırt edilmesinde klinisyene yol gösterirler. Ataklar arasında akut faz reaktanları normaldir. Bazı subklinik inflamasyonu olan veya hastalığı kontrol altında olmayan hastalarda ataklar arasında da akut faz reaktanları yüksek olabilir. Subklinik inflamasyonu olan hastaların %30'unda ataklar arasında SAA düzeyleri yüksektir. Renal amiloidoz gelişen

hastalarda ise idrar tetkiklerinde proteinüri vardır. Bu yüzden tüm AAA hastalarına idrar tetkiki bakılması önerilmektedir (41).

AAA'ya özgü bir test olmadığı için hastalığın tanısı için kriterler oluşturulmuştur. Bunların ilki 1967 yılında Sohar ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir:

Zorunlu kriterler:

1. Çeşitli aralıklar ile tekrarlayan ateşin eşlik ettiği kısa ataklar,
2. Ateşe eşlik eden karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem veya cilt tutulumu,
3. Tüm bu durumu açıklayan klinik veya postmortem bir patolojinin gösterilememesi,

Diğer kriterler:

1. Klinik veya anatomik olarak amiloidoz olması,
2. Otozomal resesif geçişi destekleyici aile hikayesi,
3. Akdeniz bölgesinden, Safarad yahudisi veya Ermeni olmaktır (42).

MEFV geni saptanmadan önce AAA tanısında Tel Hashomer kriterleri sıklıkla kullanılmaktaydı.

Tel Hashomer kriterleri:

Majör kriterler

1. Poliserözit ile seyreden tekrarlayan ateş atakları,
2. Başka bir nedene bağlanamayan SAA tipi amiloidoz
3. Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör kriterler:

1. Yineleyen ateşli ataklar
2. Erizipel benzeri döküntü
3. Birinci derece akrabada FMF varlığı

Olası tanı 1 majör ve 1 minör kriter ile kesin tanı 2 majör veya 1 minör ve 2 minör kriter ile konulur (30).

Genişletilmiş Tel Hashomer kriterleri:

Major kriterler:

Tipik ataklar (12 saat-3 gün içerisinde sonlanan, rektal vücut sıcaklığının $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olduğu ≥ 3 benzer atağın olması)

- Yaygın peritonit
- Plevrit (tek taraflı) veya perikardit
- Monoartrit (Kalça, diz, ayak bileği)
- Tek başına ateş

Minör kriterler:

- Bir veya daha fazla bölgeyi tutabilen (karın, göğüs, eklem) tam olmayan ataklara ek olarak aşağıdakilerden bir veya ikisinin olması;
- $< 38^{\circ}\text{C}$ ateş
- 6-12 saat veya 3-7 günde sonlanan ataklar
- Karın tutulumu sırasında peritonit bulgusunun olmaması
- Lokalize karın ağrısı
- Kalça, diz ve ayak bileği dışında eklem tutulumu olması
- Kolşisin tedavisine iyi yanıt
- Hareketle ortaya çıkan bacak ağrısı
- **Destekleyici kriterler:**
- Ailede AAA hikayesi
- Etnik köken
- Hastalık başlangının 20 yaşından önce olması
- Yatak istirahatı gerektirecek kadar ciddi atak
- Kendiliğinden düzelme
- Hastalısız dönemlerin olması
- İnflamatuvar yanıtı gösteren bir veya daha fazla beyaz küre sayısı, ESH, CRP, SAA veya fibrinojende yükseklik
- Aralıklı proteinüri/hematüri
- Laparotomi ve apendektomi hikayesi
- Anne baba arasında akrabalık olması

AAA tanısı için en az 1 major kriter veya en az 2 minör kriter veya 1 minör kritere ek olarak 5 hastalığı destekleyici kriter veya 1 minör kritere ek olarak destekleyici kriterlerin ilk 5 maddesinin 4 veya daha fazlasının olması gerekmektedir (27).

Genişletilmiş Tel Hashomer kriterlerinin AAA tanısında özgüllük ve duyarlılığı % 95'tir (42).

1997 yılında Livneh ve arkadaşları yeni kriterler tanımladılar. Bu kriterler de Tel Hashomer kriterlerine benzer özellikte olmak ile birlikte hastalığın başlangıcında olmayan amiloidoz kriteri dışlanmıştır.

Linveh kriterleri:

Major kriterler:

- Tipik olarak (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 aynı şekilde atak olması, rektal ölçümde > 38 °C)
 - Peritonit (generalize)
 - Plevrit veya perikardit (tek taraflı göğüs ağrısı)
 - Monoartrit (diz, ayak bileği, kalça)
 - Tek başına ateş
- Tam olmayan abdominal ataklar

Minör kriterler:

Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içeren tam olmayan bir veya iki atağın olması

- Göğüs tutulumu
- Eklem tutulumu
- Hareket ile çıkan bacak ağrısı
- Kolşisin tedavisine yanıt

1 majör veya 2 minör kriter ile tanı konulur. Tam olmayan ataklarda; 1) ateş normal olabilir, 2) atak süresi normalden uzun veya kısa olabilir, 3) abdominal atak sırasında peritonit bulgusu olmayabilir, 4) lokalize abdominal atak olabilir, 5) sıklıkla görülen yerler dışında eklem tutulumu olabilir. Linveh kriterlerinin AAA tanısında özgüllük ve özgünlüğü %95'dir (24).

Tel Hashomer kriterleri esas olarak erişkin hastalara yönelik tanı kriteridir. Tel Hashomer kriterlerinin çocuk AAA hastalarındaki özgüllüğü %54,6'dır. Ayrıca Türk AAA hastası olan çocuklarda yapılan bir çalışmada hastaların ağrı şiddetini ve yerini belirtmede zorlandıkları ve genellikle göğüs ağrılarının tek taraflı olmadığı, bazı hastaların ataklarının 6 saat kadar kısa sürdüğü ve hastaların %20'sinde ateş olmadığı saptanmıştır. Bu durumlarda Tel Hashomer kriterlerinin çocuklarda yetersiz olduğu düşünülmüştür. Ayrıca çalışma Türk çocuklarına yönelik yapıldığı için Tel Hashomer destekleyici kriterlerinden olan apendektomi hikayesi ve anne-baba arasında akrabalık Türk toplumunda sık olması nedeni ile kontrol grubunda da kriterleri karşılamanın fazla olduğu ve bu yüzden özgüllüğün azaldığı görülmüştür. Bu yüzden çocuk AAA hastalarına yönelik Türk AAA çocuk kriterleri tanımlanmıştır (43).

Türk AAA çocuk kriterleri:

- Ateş (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak, aksiller ölçümde > 38 °C)
- Karın ağrısı (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak)
- Göğüs ağrısı (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak)
- Artirit (6 -72 saat kadar süren, ≥ 3 atak, oligoartirit)
- Ailede AAA hikayesi

2 veya daha fazla kriterin olması ile tanı konulur. Türk çocuklarında duyarlılığı %88,8, özgüllüğü %92,2'dir (44).

AAA tanısı genetik tetkikler ile desteklenmek ile birlikte temel olarak klinik bulgulara göre konulmaktadır. Son yıllarda AAA tanısı konulması ile ilgili gelişmeler olmuştur ve bunun sonucu olarak hastalık tanısı daha erken konulmakta ve kolşisin tedavisi daha erken dönemde başlanmaktadır. Klinisyenlerin hangi durumlarda genetik testlerden yararlanacakları ve genetik sonuçları doğru yorumlama konusunda bilgileri olmalıdır (24).

2.8. Ayırıcı Tanı

1. Tekrarlayan ateş

AAA'da tekrarlayan ateşe neden olduğu için diğer tekrarlayan ateş sendromlarından;

- Kriyoprin ilişkili periyodik ateş(CAPS):
 - Kronik infantil nörolojik kütanöz ve artiküler sendrom /neonatal başlangıçlı multisistemik iflamatuvar hastalık,
 - Ailesel soğuk ürtiker/ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom,
 - Muckle-Wells sendromu
- Tümör nekroz faktörü reseptörüyle ilişkili periyodik sendrom(TRAPS),
- Hiper immunglobulin D sendromu(HIDS),
- Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu(PFAPA),
- Piyojenik steril artirit, piyoderma gangrenosum, akne(PAPA) sendromundan ayırt edilmesi gerekir (45).

Periyodik ateş sendromları dışında tekrarlayan ateşe neden olan diğer durumlar; siklik nötropeni, Hodgkin veya non-Hodgkin lenfoma, malariada ayırıcı tanıda düşünülmelidir (46).

1. Karın ağrısı

Akut apandisit, perforate ülser, intestinal obstrüksiyon, akut pankreatit, kolesistit, divertikülit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, piyelonefrit, idrar yolu enfeksiyonu, pelvik inflamatuvar hastalık, abdominal epilepsi, porfiriya, orak hücreli anemi, abdominal anjina akılda tutulmalıdır (45,46).

2. Artrit/artralji

Akut romatizmal ateş, juvenil romatoid artrit, septik artrit, maligniteler, Behçet hastalığı, spodiloartropati, travma akılda tutulmalıdır (45,46).

3. Göğüs ağrısı

Enfeksiyöz plevrit veya perikardit, otoimmün plevroperikardit, rekürren bening perikardit, pnömoni ve rekürren pulmoner emboli ayırıcı tanıda düşünülmelidir (46).

4. Skrotal ataklar

Testis torsiyonu, epididimoorşit, Behçet hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir (46).

2.9.Tedavi

AAA genel olarak iyi tedavi yaklaşımı ile kolay kontrol edilebilen bir hastalıktır. Bununla birlikte, klinisyenlerin tedavi yaklaşımı ile ilgili farklı yöntemler

uygulamaları, farklı coğrafik bölgelerden olma ve farklı sağlık kaynakları bulunması klinik sonucu etkilemektedir (47).

AAA tedavisinin asıl hedefi; akut atakların tedavisi, atakların önlenmesi, ataklar arası subklinik inflamasyonunun baskılanması, amiloidozun önlenmesi veya gelişen amiloidozun ilerlemesinin durdurulması ve AAA'nın diğer klinik bulgularının tedavi edilmesidir (4).

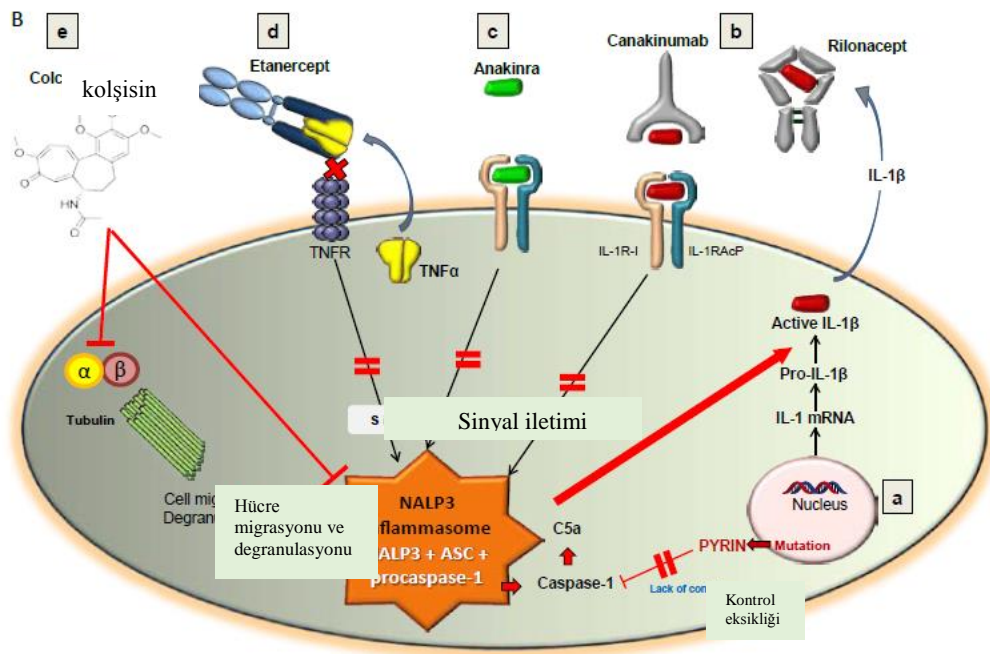
Kolşisin, *Colchicum autumnale* ve *Gloriosa superba* gibi bitkilerden elde edilen trisiklik alkaloiddir. İlk tanımlanan mikrotübül stabilizasyonunu bozarak antiproliferatif etki eden ilaçtır (48). İlk olarak 1820 yılında içeriği izole edilmiş, 1945 yılında moleküler yapısında tanımlanmıştır (49). 1970'lerden itibaren AAA tedavisinde kolşisin kullanılmaktadır. AAA dışında Behçet hastalığı, skleroderma ve amiloidozda da kullanılmaktadır. Kolşisin, tümör nekrozis faktör(TNF), lökotrien B4, siklooksijenaz 2 , prostoglandin E2 ve tromboksan A2 aktivitelerini inhibe eder (48,49). Kolşisin monositlerde en yüksek seviyeye ulaşır. Hücre içine alımı glikoprotein P bağımlıdır, bu yüzden bazı hastalarda kolşisin etkisinin az olmasının glikoprotein P polimorfizmine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Kolşisin mikrotübül fonksiyonlarını bozarak nötrofillerinin kemotaksisini etkiler ve NLRP3 inflamazomu üzerinden sitokin salınımı baskılayarak etkisini gösterir. Çalışmalar günlük kolşisin alımının inflamatuvar atakları, amiloidoz gelişimini ve uzun dönem komplikasyon gelişimini engellediğini göstermiştir. Fakat akut atağa etkisi gösterilememiştir. Tüm ateşli atakları engelleyemediği fakat kalıcı glomerüler hasar olmayan hastalarda proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir.

AAA hastalarının serumunda pirin kaspaz-1 aktivitesini düzenleyemediği için TNF, interlökin(IL)-1, IL-6 ve IL-8 artmıştır. AAA hastalarında inflamatuvar durumdan özellikle IL-1 sorumludur. Bu yüzden tedavide IL-1 antagonisti ilaçlarda kullanılmaktadır. Özellikle AAA hastalarının %5-10'unu oluşturan kolşisine dirençli hastalarda tercih edilirler. Bunun ile birlikte SAA düzeyi yüksek seyreden, kolşisine bağlı ciddi yan etkileri olan hastalarda da tercih edilirler. 3 farklı IL-1 antagonisti vardır:

- Anakinra; insan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Önerilen dozu çocuklarda 1mg/kg/gün, erişkinlerde 100mg/gündür.

- Rilonocept; füzyon proteindir. IL-1 reseptörünün ekstrasellüler kısmı ve IL-1 reseptör aksesuar proteinini içerir. Dolaşımda bulunan IL-1'i nötröler eder.
- Kanakinumab; IgG1 tipinde IL-1 monoklonal antikorudur. Önerilen dozu çocuklarda <40 kg ise 2mg/kg/8 hafta, erişkinlerde 150 mg/8 haftadır.
- Anakinra ve kanakinumab güvenilir ilaçlardır. En sık yan etkileri enjeksiyon yerinde ağrı ve inflamasyon belirtileridir.

TNF'nin AAA patogenezindeki rolü tam olarak bilinmemek ile birlikte ataklar sırasında serumda TNF'nin yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır. Düzenli kolşisin tedavisi altında da serum TNF değerlerinin düştüğü gösterilmiştir. Bu yüzden AAA hastalarında serumda TNF'ye bağlanarak reseptöre bağlanmasını engelleyen anti-TNF ilaçların kullanımı alternatif olarak düşünülmektedir. Adalimumab, infliksimab ve etanercept gibi anti-TNF ajanların kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda kronik artritli olan ve kolşisine dirençli erişkin hastalarda relapsların azaldığı gösterilmiştir. Fakat bu ilaçlar ile ilgili AAA tedavisinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (48).



Şekil 2.7. AAA tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmalarının şematik gösterimi (50).

2015 yılında 'European League Against Rheumatism(EULAR)' tarafından AAA tedavisi ile ilgili öneriler bildirilmiştir. Bu öneriler aşağıda belirtilmiştir:

1. AAA tanısı konulduktan sonra AAA konusunda bilgili olan bir klinisyen tarafından tedavi başlanmalıdır.

AAA klinik genetikçi, pediatrik ve erişkin romatologlar, nefrologlar ve gastroenterologlar tarafından tedavi edilebilir. AAA hastalarının takiplerinin kendi klinisyenleri ve pediatristleri tarafından yapılması fakat yılda en az bir kez AAA konusunda bilgili kişiler tarafından görülmeleri gerekmektedir.

2. Tedavinin amacı atakları kontrol altına almak ve ataklar arasındaki subklinik inflamasyonu azaltmaktır.

Bunlar başarılabilirse hastaların hayat kaliteleri büyük oranda artmaktadır. Fakat bütün hastalarda, özellikle M694V homozigot mutasyonu olanlarda, atakları tamamen yok etmek mümkün olmayabilir. SAA düzeyinin ataklar arasında normale getirilmesi ile amiloidoz gelişimi engellenmiş olur. Bu durum ayrıca ailesinde amiloidoz hikayesi olan hastalarda da önemlidir. Kolşisin tedavisi ile hastalığı kontrol altına alınamayan hastalarda anti IL-1 tedavileri düşünülmelidir.

3. Tanı konulduktan sonra en kısa sürede kolşisin tedavisi başlanmalıdır.

Çocuklarda başlangıç dozu;

<5 yaş ≤0,5 mg/gün,

5-10 yaş 0,5-1 mg/gün,

>10 yaş 1-1,5 mg/gün olarak önerilmektedir.

Eğer hasta komplikasyonlar açısından risk altında ise veya hastalık aktivitesi yüksek ise daha yüksek dozlarda tedavi başlanabilir.

Tedavi başladıktan sonra 3-6 ay boyunca hastalar atak sıklığı ve şiddeti açısından yakın takip edilmelidirler. Birçok uzman tarafından düşük dozda kolşisin başlanıp hastanın atak durumuna göre dozun arttırılması önerilmektedir.

Genetik tanı konulan fakat AAA bulgusu olmayan veya subklinik inflamasyonu olmayan hastalara tedavi başlanmasına gerek yoktur. Fakat bu hastalarda da ileride ciddi hastalık gelişebilir. Yaşadığı bölgeye göre ve ailede amiloidoz hikayesine göre klinisyen bu hastalara tedavi planı yapmalıdır.

4. Hastanın tedavi uyumuna ve toleransına göre kolşisin günlük tek veya iki doz şeklinde verilebilir.

Kolşisin uzun dönem güvenilir bir şekilde kullanılabilen bir ilaçtır fakat bazen gastrointestinal sistem yan etkileri gelişir. Geçici veya devamlı olarak karın ağrısı, ishal, kusma ve bağırsak hareketlerinde artış yapabilir. Günlük tek doz verilmesi bu şikayetleri arttırabilir. Hastalara diyetle süt ve süt ürünlerinin azaltılması, spazm giderici ilaçlar önerilebilir veya ilaç dozu azaltılabilir. Şikayetler geçtikten sonra eski idame doza çıkılmalıdır. Dirençli semptomları olan hastalarda desensitizasyon denenebilir. Ciddi hastalığı olan ve oral kolşisine toleransı olmayan hastalarda haftalık intravenöz kolşisin tedavisi verilebilir fakat intoksikasyon riski çok yüksektir.

5. Ataklar devam ediyorsa veya subklinik inflamasyon varsa kolşisin dozu arttırılmalıdır.

Ataklar arasında akut faz reaktan yüksekliği devam ediyorsa veya ataklar aynı şekilde devam ediyorsa kolşisin dozu 0,5 mg/gün arttırılmalıdır. Fakat doz arttırılırken hasta yan etkiler açısından yakın gözlenmelidir. Çocuklarda en fazla 2 mg/gün, erişkinlerde 3 mg/güne kadar arttırılabilir.

6. Kolşisin maksimum dozuna ulaşılmasına rağmen atakları veya subklinik inflamasyonu devam eden hastalar kolşisine dirençli olarak değerlendirilip biyolojik tedaviler planlanmalıdır.

Son 6 ayda maksimum dozda kolşisin tedavisi almasına rağmen ayda bir atakları devam eden hastalar kolşisin dirençli olarak değerlendirilmelidir. Bu hastalarda tedavi uyumu mutlaka sorgulanmalıdır. Bazı uzmanlar biyolojik ajanlar ile birlikte amiloidoz riskini azaltmasından dolayı kolşisin kullanımına devam önermektedir.

7. AAA'da amiloidoz tedavisinde kolşisin ve biyolojik ajan tedavisi birlikte kullanılmalıdır.

Amiloidoz AAA'nın en ciddi komplikasyonudur. Böbrek yetmezliği ve mortaliteye neden olmaktadır. Genellikle hastalık başlangıcı ve amiloidoz gelişimi arasındaki zaman yaklaşık 17 yıldır. Proteinürisi olan AAA hastalarında biyopsi ile amiloidoz tanısı kesinleşir. Yapılan çalışmalarda kolşisin tedavisi altında %1,7 oranında amiloidoz gelişirken, tedavisiz hastalarda amiloidoz %48 oranında saptanmıştır. Proteinürisi olan hastaların %50'sinde diyaliz ihtiyacı olmuştur. Böbrek dışında en sık dalakta, adrenal bezde, mide ve karaciğerde amiloidoz birikimi saptanırken, kalpte birikim nadir saptanmıştır. Amiloidoz tedavisi kan basıncı

kontrolü, organ disfonksiyonlarının değerlendirilmesi ve diyalizi içerir. Amiloid birikiminin kolşisin ve biyolojik tedaviler ile gerilediği gösterilmiştir. Aralıklı SAA düzeyi bakılması, proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi tedavi başarısı takibinde kullanılabilir. SAA takibi mümkün değilse yerine CRP takibi yapılabilir.

8. Fiziksel ve duygusal stres, açlık, uykusuzluk, mensturasyon, travma, soğuk veya enfeksiyonlar AAA atakları tetiklenebilir. Bu durumlarda geçici olarak kolşisin dozu artırılması gerekebilir.
9. 6 aylık aralıklar ile ilaç etkisi, yan etkisi ve tedavi uyumu değerlendirilmelidir.

Özellikle ilk bir yılda hastalar yakın aralıklar ile takip edilmelidirler. Hastalar ishal, karın ağrısı, sperm miktarında azalma, karaciğer enzimlerinde artış ve daha nadiren, alopesi, nötropeni ve periferik nöropati açısından takip edilmelidir. Gerekirse ilaç dozu azaltılmalıdır fakat hastalık aktivasyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Hastanın atakları kontrol altında ise takip süresi 1 yıla çıkarılabilir. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde AIDAI kullanılabilir. Takip sırasında karaciğer enzimleri, akut faz reaktanları (SAA, CRP), tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, idrar tetkiki bakılmalıdır (47).

Bazı hastalarda özellikle adölesan yaş gurunda ishal, karın ağrısı gibi ilaç yan etkilerinden dolayı ya da ömür boyu ilaç kullanılması gerektiği için tedavi uyumsuzlukları olur (48). Yapılan bir çalışmaya göre erişkin AAA hastalarında tedavi uyumsuzluğu %40 olarak değerlendirilmiştir (49). Bu yüzden hastalarda tedavi uyumunun sorgulanması gerekmektedir.

10. Aralıklı karaciğer enzimlerine bakılmalıdır. Eğer normal değer iki katından daha yüksek ise ilaç dozu azaltılmalıdır.
11. Böbrek fonksiyonları bozulan hastalarda kolşisin intoksikasyonu riski artar. Hastalar yan etkiler açısından takip edilmelidir ve gerekir ise ilaç dozu azaltılmalıdır (47).

Böbrek fonksiyonları azalan hastalarda glomeruler filtrasyon hızı;

≥50 ml/dk ise günde 2 kez 0,6 mg

35-49 ml/dk ise günde tek doz 0,6 mg

10-34 ml/dk ise 2-3 günde bir 0,6 mg

<10 ml/dk ise veya diyaliz hastalarında kullanılmamalıdır (49).

Bu hastalar miyopati ve kas ağrısına yatkındırlar bu yüzden ilaç dozunu azaltma kararına kreatinin fosfokinaza bakılarak karar verilebilir.

Kolşisin intoksikasyonu ciddi bir durumdur ve dikkat edilmesi gerekmektedir. Hayatı tehdit eden bir durumdur.

Kolşisin intoksikasyonuna neden olabilecek durumlar:

- Günlük alınması gereken maksimum dozun aşılması (çocuklar için 2mg/gün, erişkinler için 3mg/gün)
- Karaciğer veya böbrek yetmezliği olması. İlacın yarılanma ömrü 9-16 saattir fakat siroz hastalarında yarılanma ömrü 7 kat uzayabilir.
- Makrolid, ketokonazol, ritonavir, verapamil, sitatinler ve diğer sitokrom 3A4 üzerinden metabolize olan ilaçlar ile birlikte alınması (48). Kolşisin sitokrom 3A4'ü zayıf inhibe eden azitromisin ile birlikte kullanılabilir.

Kolşisin intoksikasyonu doz bağımlıdır. 7 mg üzerinde letal seyrederek (49). Mide bulantısı, ishal ve karın ağrıları olur. İntoksikasyonun ilk döneminde dehidratasyon, şok tablosu, akut böbrek ve karaciğer yetmezliği ve nöbetler vardır. İkinci dönemde ilaç alımından 24-72 saat sonra ortaya çıkan çoklu organ yetmezlikleri vardır. Kemik iliği yetmezliği, böbrek yetmezliği, akut respiratuvar distres sendromu, aritmiler, dissemine intravasküler koagülasyon, nöromusküler sorunlar, koma ve ölüm gelişir. Eğer hasta bu durumdan kurtulursa birkaç hafta sonra üçüncü döneme girilir. Kemik iliği yetmezliği ve organ yetmezlikleri düzelir ve alopesi gelişir (48). Destekleyici tedavi yapılır. Erken başvurularda kolşisini gastrointestinal sistemden uzaklaştırmak için gastrik yıkama yapılabilir. Diyaliz faydalı değildir fakat plazma değişimi yapılabilir (49). Tek bir vakada kolşisin antikorları başarılı bir şekilde kullanılmıştır fakat yaygın kullanımı yoktur.

12. Şüpheli ataklarda diğer nedenler akılda tutulmalıdır. Ataklar sırasında kolşisin kullanımına devam edilir ve ek olarak non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar(NSAİİ) kullanılabilir.

Atak ile ilgili şüphe varsa hastaya önceki ataklarına benzeyip benzemediği sorulmalıdır. Akut faz reaktanları ile atak olduğu desteklenmelidir. AAA atağı ise NSAİİ ile hafifleyebilir. Akut atak sırasında IL-1 kullanımının faydası ile ilgili kesin bir bilgi yoktur.

13. Kolşisin gebelik öncesi ve sırasında, laktasyonda kesilmemelidir.

Gebelik sırasında peritonit şeklinde atak geçirilmesi erken doğum için risk oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar emzirme sırasında bebeğe çok az miktarda ilaç geçtiğini ve bu miktarın bebek için zararlı olmadığını göstermiştir.

14. Erkeklerde prekonsepsiyonel kolşisin kesilmemelidir fakat dozun azaltılması gerekebilir.

Kolşisine bağlı azospermi veya oligospermiden şüpheleniliyorsa prekonsepsiyonel 3 ay anti IL-1 tedavi verilip sonrasında kolşisin tedavisine devam edilebilir.

15. Kronik artritli olan AAA hastalarında hastalık düzenleyici romatizmal ilaçlar(DMARDs), intraartiküler steroid enjeksiyonu ve biyolojik ajanlar kullanılabilir.

AAA hastalarının % 5'inde kronik artrit gelişir. Birçoğu sakroileit şeklindedir. Kolşisin bu hastalara genelde etkisizdir bu yüzden ek tedaviler gerekmektedir.

16. Uzamış febril miyaljide steroid başta olmak üzere NSAİİ ilaçlar ve anti IL-1 tedavileri, bacak ağrılarında NSAİİ'lar kullanılabilir.

17. En az 5 yıl süre ile atağı olmayan ve akut faz reaktan yüksekliği olmayan hastalarda ilaç kesilmesi düşünülebilir.

Düşük penetranslı mutasyonu olan hastalarda ilaç kesimi düşünülmelidir. İlaç dozu 6 ay aralıklar ile 0,5 mg dozunda azaltılmalıdır. 3 ay aralıklarla SAA, CRP ve idrar tetkiki bakılmalıdır (47).

2.10. Komplikasyonlar

AAA'da kronik inflamasyona bağlı gelişen komplikasyonlar;

- Amiloidoz
- Normositik-normokromik anemi,
- Splenomegali,
- Büyüme geriliği,
- Kemik mineral dansitesinde azalma,
- Yaşam kalitesinin azalması,
- Depresyon ve anksiyete,

- İnfertilite,
- Erken doğum riski,
- Kalp hastalıkları riskinde artış (51).

Sekonder amiloidoz ve böbrek yetmezliği AAA'nın en ciddi komplikasyonudur. En sık böbrek tutulumu olmak ile birlikte dalak, adrenal bez, karaciğer, mide, testis, tiroid bezi gibi diğer organlarda da tutulum olabilir. Yaşanılan bölge, M694V mutasyon varlığı, erkek cinsiyet, serum amiloid A polimorfizmi, amiloidoz açısından aile hikayesi olması, çevre, tanıda gecikme ve ilaç uyumunun az olması amiloidoz için risk oluşturur (49,52). Türklere %60, Ashkenazi olmayan Yahudilerde %27, Amerika'da yaşayan Ermenilerde %1-2 sıklıkta görülür. Ermenistan'da yaşayan Ermenilerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu durumda çevrenin etkisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. (53).

M694V homozigotluğu dışında diğer mutasyonlar ve amiloidoz arasında net bir ilişki henüz gösterilememiştir. AAA hastalarında tip 1 serum amiloid A protein(SAA1) ve major doku uyum kompleksi(MHC) sınıf 1 ilişkili gen(MICA) ile amiloidoz arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Renal amiloidozu olan hastalarda alpha/ alpha SAA1 geninin 7 kat fazla olduğu saptanmış. M694V homozigot hastalarda ise MICA'nın erken yaşta hastalığın başlaması ve sık atak geçirme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54).

Proteinüri genellikle amiloidozun ilk göstergesidir. AAA hastalarında uzun süreli proteinüri aksi ispat edilene kadar amiloidoz lehine yorumlanmalıdır. Böbrek amiloidozunun prelinik, proteinürik, nefrotik ve üremik olmak üzere 4 evresi vardır. Prelinik evrede tanı konulması mümkün değildir (55).

Tanısında böbrek biyopsisi yapılır. Amiloid birikimi böbreğin her yeride olabilmek ile birlikte en sık glomerulde birikim vardır. Işık mikroskopunda mesenjiumda ve kapiller bölgede amorf amiloid birikimleri görülür. PAS boyası ile ve polarize ışık altında Congo Red ile pozitif boyanırlar. Elektron mikroskopunda uzunlukları 8-10 nm olan dallanmayan fibriller şeklinde görülürler (56).

Amiloidoz tedavisi kan basıncı kontrolü, organ disfonksiyonlarının değerlendirilmesi ve diyalizi içerir. Amiloid birikimi kolşisin ve biyolojik tedaviler ile gerilediği gösterilmiştir. Aralıklı SAA düzeyi bakılması, proteinüri ve glomerüler

filtrasyon hızının değerlendirilmesi tedavi başarısı takibinde kullanılabilir. SAA takibi mümkün değilse yerine CRP takibi yapılabilir (48).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Romatoloji Ünitesinde yapılmıştır. Araştırma etik kurul onayı alındıktan sonra 1 Mayıs 2016-1 Ekim 2016 arasında Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Romatoloji Polikliniği'ne başvuran AAA hastalarının ağız ve diş sağlığı değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.1. Çalışma Verileri

Öncelikle Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'nda çocukların ailelerine demografik bilgilerini, ailenin eğitim durumunu, ağız temizliği ve ağız sağlığı alışkanlıklarını öğrenmek için anket formları uygulanmıştır. Bu formlar, çalışma öncesinde Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalında muayene olmak amacıyla ilk defa başvuran ailelere uygulanmış, anlaşılabilirliği test edilmiş ve gerekli düzeltmeler yapılmıştır. Sonrasında ise steril bir ağız aynası ve WHO'nun önerdiği periodontal sond yardımı ile klinik ortamda diş hekimi ünitesinde, reflektör ışığı altında; süt ve daimi dişlerdeki çürük, kayıp ve dolgular ve diş çürüğünden şüphelenilen bölgeler, dişlerin kapanışı, dişlerde görülen anomaliler, dil ve yumuşak dokulardaki patolojik durumlar ve dişeti sağlığının durumu kayıt edilmiştir. Uygun tanı ve teşhis planlamasının yapılabilmesi amacıyla gerekli görüldüğünde hastalardan periapikal ve panoramik radyograflar alınmıştır. Araştırmamızda dişlerin ve dişeti sağlığının belirlenmesi amacıyla; çürük (d/D), çürük nedeniyle çekilmiş (m/M), çürük nedeniyle dolgu yapılmış (f/F) dişlerin değerlendirildiği dmft/DMFT indeksleri, ICDAS indeksi, Pufa/PUFA indeksi, plak indeksi ve gingival indeks kullanılmıştır. Yapılan ağız muayenelerinden sonra diş çürüğünün önlenmesi amacı ile çocuklara ve ailelerine yaşlarına uygun ağız diş sağlığı eğitimi verilmiştir.

Eğer muayene sonrası, hastada tedavi gerektiren bir patoloji tespit edilirse, hastanın tedavisi de yapılmıştır. Fakat tedavinin yapılması seçilecek tedavi modalitesi bu çalışmanın kapsamı dışındadır. Çalışmanın bu kısmına 199 hasta dahil edilmiştir.

Ayrıca Ocak 2005-Ekim 2016 arasında Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Romatoloji Polikliniği'nde takip edilmiş olan 0-18 yaş arası AAA hastalarında çalışmaya dahil edilmiştir. Toplamda, çalışmaya 179'u retrospektif değerlendirmeye, 199'u prospektif olmak üzere toplam 378 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların demografik özellikleri, atak şekilleri, atak süresi ve sıklığı, kullanılan tedaviler, hastalık aktivitesi değerlendirmesi, sistemdeki tam kan sayımı ve akut faz reaktan değerleri değerlendirilip; daha sonra hastalar yaş gruplarına göre 0-5, 6-11, 12-18 yaş arası olmak üzere üç gruba ayrılarak, veriler karşılaştırılmıştır. Ayrıca 199 hastanın ağız ve diş bulguları ve bulguların atak sıklığına, akut faz reaktanlarına ve hastalık aktivitesine etkileri değerlendirilmiştir.

3.2. Periodontitin Değerlendirilmesi

Gingival İndeks:

Enflamasyonun en temel bulgusu olan kanama değerlendirilir. Dişlerinin mesial, distal, vestibule, lingual dişetleri değerlendirilir. Daha sonra bu değerler toplanır ve dörde bölünür. Hastanın diş sayısına bölünerek hastanın indeksi hesaplanmış olur.

Gingival İndeks Değerleri:

- 0: Sağlıklı diş eti, enflamasyon yok.
- 1: Dişetinde hafif enflamasyon, renk değişikliği ve hafif ödem var, sondalamada kanama yok.
- 2: Diş etinde orta derecede inflamasyon, kızarıklık ve ödem var, sondalamada kanama var.
- 3: Dişetinde ileri derece inflamasyon, kızarıklık ve ödem var, spontan kanamalar görülür.

Plak İndeksi:

Dişetiyle temas halindeki dental plağı değerlendirmeye yönelik geliştirilmiş bir indekstir. Sondalama işlemiyle tüm dişlerin veya seçilen dişlerin mesial, distal, vestibül, lingual diş yüzeyinde ve dişetiyle ilişkide olan dental plak kalınlığı değerlendirilir. Yüzeylerde saptanan değerler toplanır ve matematiksel ortalaması alınarak bireyin plak indeksi hesaplanır.

Plak İndeksi Değerleri:

- 0: Dişetine komşu bölgede plak yok.
- 1: Dişeti kenarında film şeklinde plak var.
- 2: Dişeti cebinde ve dişeti kenarında gözle görülür derecede plak var.
- 3: Dişeti cebinde ve dişeti kenarında fazla miktarda plak var.

3.3. Hastalık Aktivite Değerlendirmesi

Hastalık aktivitesi ‘Uluslararası AAA aktivite skoru(ISSF)’ ile değerlendirilmiştir.

ISSF skoru parametreleri:

1. Amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegali gibi kronik sekel değişiklikler
2. AAA ile ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri
3. AAA ile ilişkili kardiyak, renal gibi organ yetmezlikleri
4. a) Her ay atak sayısının ortalama bir-iki olması
b) Her ay atak sayısının ikiden fazla olması
5. Ataksız dönemde akut faz reaktanlarının yüksek olması, son ataktan iki hafta sonrasında da yüksekliğin olması
6. Atak esnasında perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri eritem, testis tutulumu, kas ağrısı gibi birden fazla bulgunun olması
7. Hastalık süresince ikiden fazla tipte atak geçirmiş olması
8. Son bir yılda atak süresinin 72 saatten uzun olduğu üçten fazla atak olması
9. Egzersiz sonrası uzun süreli bacak ağrısı olması

Her bir madde bir puan olmak üzere (4b olması iki puan) ≤ 2 puan hafif, 3-5 puan orta, ≥ 6 puan ağır şiddette hastalık olarak değerlendirilmiştir.

Poliklinik kontrolleri sırasında atak değerlendirme amacı ile hastalara bir aylık otoinflamatuvar hastalıklar aktivite indeksi(AIDAI) verilmiş, formun doldurulduğu hakkında bilgi verilip bir ay sonra e-posta ile gönderilmesi istenmiştir. Retrospektif olarak değerlendirilen 187 hastaya ise sistemde kayıtlı olan telefon numaraları aracılığı ile ulaşılarak bir ay önceki atak sıklıkları, şekilleri ve süreleri sorularak AIDAI hesaplanmıştır.

3.4. Tedavi Uyumunun Değerlendirilmesi

1. İlacın kaç doz şeklinde alındığı,
2. Kim tarafından verildiği (Kendisi/anne veya babası)
3. İlaç yan etkisi olup olmadığı,
4. Doz almayı unutup unutmadığı,
5. İlaç alma zamanının düzenli olup olmadığı,
6. Atak sayısında artış veya azalmaya göre ilaç almasında değişiklik olup olmadığı,
7. İlaçtan fayda görmediğini düşünüp düşünmediği,
8. Alması gereken ek ilacı olup olmadığı,
9. Hastanın kendisini iyi veya kötü hissettiğinde ilacı almayı kesip kesmediği soruları Pediatrik Romatoloji polikliniğinde hasta ve hasta yakınına sorularak değerlendirilmiştir.

Hastaların tedavi ve izlemleri araştırmadan bağımsız olarak devam etmiştir.

3.5. Çalışma Kaynakları

Hasta bilgileri hasta/hasta yakınlarına poliklinikte birebir sorulan anket soruları, arşiv dosyaları ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Nucleus veri tabanı enformasyon sistemi kullanılarak incelenmiştir.

3.6. İstatistiksel Yöntemler

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi ve tüm ölçüm değişkenlerinin normal dağılım göstermediği saptandı. İki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında ise; Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik post-hoc

İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U Testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Araştırma kapsamında toplam 378 Ailevi Akdeniz ateşi(AAA) tanılı çocuk hasta incelendi. İncelenen hastaların yaş ortalaması $11,38 \pm 4,02$, ortancası 11 (2-18) yıl olup %55,3'ü erkek, %44,7'si kızdı. İncelenenlerin hastalıklarına ait semptomlarının başlangıç yaşı ortalaması $4,59 \pm 3,56$, ortancası 4 (0-17) yıl iken %69,0'sının başlangıç yaşı 5 ve altında, %26,0'nın 6-11 arasında ve %5,0'nın 12 ve üzerindediydi. Hastaların tanı yaşı ortalaması $5,67 \pm 3,54$, ortancası 5 (0-17) yıl olup hastalık süresi ortalaması $6,87 \pm 3,83$, ortancası 6 (0-17) yıldır (Tablo 4.1).

İncelenen hastaların hastalık aktivite skoru ortalaması $1,06 \pm 1,11$, ortancası 1 (0-6)'ydı. Hastalarda mevcut olan semptomlara bakılacak olursa; araştırmaya dahil edilen AAA tanılı hastaların %81,5'inde ateş, %77,5'inde karın ağrısı ve %53,2'sinde eklem ağrısı mevcuttu. Bu semptomları %20,6 ile eklem şişliği, %14,0 ile göğüs ağrısı, %5,3 ile erizipel benzeri döküntü, %4,8 ile bulantı/kusma, %4,0 ile boğaz ağrısı, yine %4,0 ile ishal, %3,2 ile aft ve %1,6 ile baş ağrısı izliyordu. En az bulunan semptomlar %0,8 ile kabızlık, yine %0,8 ile öksürük ve %0,3 ile boyunda şişlikti (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri

(n=378)	ort±SD / medyan (min-maks)
Yaş (yıl)	11,38±4,02 / 11 (2-18)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	209 (55,3)
Kız	169 (44,7)
Başlangıç Yaşı (yıl)	4,59±3,56 / 4 (0-17)
Başlangıç Yaş Grupları, n (%)	
≤5 yaş	261 (69,0)
6-11 yaş	98 (26,0)
≥12 yaş	19 (5,0)
Tanı Yaşı (yıl)	5,67±3,54 / 5 (0-17)
Hastalık Süresi (yıl)	6,87±3,83 / 6 (0-17)
Hastalık Aktivite Skoru	1,06±1,11 / 1 (0-6)
Semptomlar, n (%)	
Ateş	308 (81,5)
Karın ağrısı	293 (77,5)
Eklem ağrısı	201 (53,2)
Eklem şişliği	78 (20,6)
Göğüs ağrısı	53 (14,0)
Döküntü	20 (5,3)
Bulantı-Kusma	18 (4,8)
Boğaz ağrısı	15 (4,0)
İshal	15 (4,0)
Aft	12 (3,2)
Baş ağrısı	6 (1,6)
Kabızlık	3 (0,8)
Öksürük	3 (0,8)
Boyunda şişlik	1 (0,3)

n:Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma

Araştırmaya dahil edilen hastaların hastalıklarıyla ilgili özellikleri Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Hastaların hastalıklarıyla ilgili diğer özellikleri

(n=378)	ort±SD / medyan (min-maks)
Atak Süresi (gün)	2,34±1,31 / 2 (0-7)
Atak Sıklığı (ay)	5,33±7,78 / 3 (0-72)
Son 6 Ay İçinde Atak Geçirme Durumu, n (%)	137 (36,2)
Son6Ay İçindeki Atak Sıklığı (n=137)	3,64±2,62 / 2 (1-19)
Atak Zamanı (ay önce)	0,82±1,35 / 0 (0-6)
Son Atak Süresi (gün)	0,79±1,25 / 0 (0-7)
AIDAI	0,47±1,49 / 0 (0-14)
M694V Homozigot, n (%)	138 (36,5)
Düzenli İlaç Kullanımı (n=192), n (%)	124 (64,6)
Ek Tedavi İhtiyacı (n=192), n (%)	20 (10,4)

n:Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma

Araştırma kapsamında incelenen 378 AAA tanılı hastanın atak sıklığı ortancası 3 ay (min:0-maks:72) olup atak süresi ortancası 2 (min:0-maks:7) gündü. Hastaların %36,2’si son 6 ay içinde atak geçirmişti. Son 6 ay içinde atak geçirenlerin atak sıklığı ortancası 2 (min:1-maks:19) idi. Hastaların AIDAI ortancası 0 (min:0-maks:14)’dı. Hastaların %36,5’inde M694V homozigotluğu mevcuttu (Tablo 4.2).

Hastaların %64,6’sı ilaçlarını düzenli olarak kullanırken %10,4’ünün ek tedaviye ihtiyacı oldu (Tablo 4.2).

Araştırmaya dahil edilen hastaların son başvurularındaki laboratuvar değerleri ile ilgili özellikleri Tablo 4.3’te sunulmuştur.

Tablo 4.3. Hastaların son başvuru anındaki laboratuvar değerleri

Hasta laboratuvar değerleri (n=378)	ort±SD / medyan (min-maks)
Hemoglobin (g/dL),	12,66±0,40 / 12,6 (8,5-17,2)
Beyaz küre (bin/µL)	7,20±1,92 / 6,8 (3,5-16,5)
Trombosit (bin/µL)	290,0±76,1 / 279,5 (129-721)
ESH (mm/sa)	11,50±11,68 / 8 (1-79)
CRP (mg/L)	0,87±2,19 / 0,28 (0,01-25,0)

n:Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma

Laboratuvar bulgularına bakılacak olursa; hastaların hemoglobin değerleri ortancası 12,6 (8,5-17,5) g/dL iken beyaz küre sayısı ortancası 6,8 (3,5-16,5) bin/ μ L, trombosit sayısı ortancası 279,5 (129-721) bin/ μ L, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ortancası 8 (1-79) mm/saat, c-reaktif protein (CRP) ortancası 0,28 (0,01-25,0) mg/L'ydi. (Tablo 4.3).

Araştırmaya dahil edilen hastaların ağız ve diş bulguları ile ilgili özellikleri Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Hastaların ağız ve diş bulguları

Süt Dişi Çürüğü (n=199), n (%)	166 (83,4)
Kalıcı Diş Çürüğü (n=199), n (%)	104 (52,3)
Herhangi Bir Çürük (n=199), n (%)	182 (91,5)
Herhangi Bir Dil Patolojisi (n=198), n (%)	65 (32,8)
Dil Patolojileri (n=65), n (%)	
Pash dil	37 (56,8)
Fissürlü dil	18 (27,6)
Jeografik dil	6 (9,2)
Filiform atrofi	1 (1,6)
Createned	1 (1,6)
Ankiloglossia	1 (1,6)
Diğer	1 (1,6)
Yanak Patolojisi (n=198), n (%)	6 (3,0)
Dudak Patolojisi (n=198), n (%)	13 (6,6)
Sert Yumuşak Damak Patolojisi (n=198), n (%)	1 (0,5)
Klinik Dental Anomali (n=198), n (%)	7 (3,5)
Muayenede Oral Aft (n=198), n (%)	21 (10,6)
Tekrarlayan Oral Aft (n=198), n (%)	67 (33,8)
Plak İndeksi (n=199), ort\pmSD / medyan (min-maks)	1,16 \pm 0,44 / 1,26 (0-2,25)
Gingival İndeks (n=199), ort\pmSD / medyan (min-maks)	0,85 \pm 0,39 / 0,87 (0-1,81)

n:Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma

Yapılan diş muayenelerinde hastaların 83,4'ünde süt dişi, %52,3'ünde ise kalıcı diş çürüğü saptandı. Hastaların %91,5'inde herhangi bir dişinde çürük saptandı. Hastaların %32,8'inde herhangi bir dil patolojisi mevcuttu. Bunların neler olduğuna bakılacak olursa; dil patolojisi olanların %56,8'inde pash dil, %27,6'sında fissürlü dil, %9,2'sinde ise jeografik dil patolojisi mevcuttu. Hastaların %1,6'sında filiform atrofi, createned, ankiloglossia ve diğer patolojilerden herhangi birisi mevcuttu (Tablo 4.4).

Diğer muayene sonuçlarına bakıldığında; hastaların %6,6'sında dudak patolojisi, %3,0'ında yanak patolojisi, %0,5'inde sert-yumuşak damak patolojisi ve %3,5'inde klinik dental anomali saptandı. Ayrıca hastaların %10,6'sında oral aft mevcut iken %33,8'inde tekrarlayan aft mevcuttu (Tablo 4.4).

Hastaların plak indeksi ortancası 1,26 (0-2,25) iken gingival indeks ortancası 0,87 (0-1,81)'di (Tablo 4.4).

Araştırmaya dahil edilen hastaların MEFV mutasyonları Tablo 4.5'de sunulmuştur.

Tablo 4.5. İncelenen hastalarda saptanan MEFV gen mutasyonları

Gen Mutasyonu	Sayı	%
M694V/M694V	138	36,7
M694V/M680I	54	14,3
M694V/V726A	38	10,0
M694V/-	34	9,0
M694V/E148Q	23	6,0
M680I/V726A	14	3,7
M680I/M680I	11	2,9
M680I/-	9	2,3
V726A/V726A	6	1,5
M694V/R202Q	6	1,5
M680I/E148Q	5	1,3
V726A/-	5	1,3
E148Q/-	4	1,1
M694V/R761H	4	1,1
E148Q/E148Q	4	1,1
R202Q/R202Q	2	0,5
A744S/-	1	0,3
E148Q/P706P	1	0,3
E148Q/P369S	1	0,3
E148Q/R202Q	1	0,3
M680I/R762H	1	0,3
M694V/E167D	1	0,3
P369S/R408Q	1	0,3
R202Q/-	1	0,3
R761H/E148Q	1	0,3
-/-	12	3,1
Total	378	100,0

#: Yüzde

Hastaların mutasyon özelliklerine bakıldığında en sık M694V homozigotluğu saptandı ve hastaların %36,7'sinde mevcuttu. Ardından sıklık sırasına göre; hastaların %14,3'ünde M694V/M680I, %10'unda M694V/V726A, %9'unda M694V/-,

%6'sında M694V/E148Q, %3,7'sinde M680I/V726A ve %2,9'unda M680I/M680I saptandı. Hastaların %3,1'inde mutasyon tespit edilemedi fakat hastaların klinikleri AAA ile uyumluydu (Tablo 4.5).

4.2. Hastalığın Başlangıç Yaşına Göre Hastaların Genel Özellikleri

Araştırma kapsamında incelenen hastaların başlangıç yaşı gruplarına göre bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı Tablo 4.6'da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Yaş gruplarına göre bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı

	Başlangıç Yaşı			p
	≤5 yaş (n=261)	6-11 yaş (n=98)	≥12 yaş (n=19)	
Yaş (yıl), medyan (min-maks)	10 (2-18) ^{bc}	13 (7-18) ^c	17 (14-18)	<0,001*
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	143 (54,8)	56 (57,1)	10 (52,6)	0,897**
Kız	118 (45,2)	42 (42,9)	9 (47,4)	
Tanı Yaşı (yıl), medyan (min-maks)	4 (0-15) ^{bc}	8 (1-15) ^c	14 (9-17)	<0,001*
Hastalık Süresi (yıl), medyan (min-maks)	7 (0-17) ^{bc}	5,5 (1-12) ^c	3 (1-14)	<0,001*
Son 6 Ay İçinde Atak Geçirme Durumu, n (%)	100 (38,3)	29 (29,6)	8 (42,1)	0,237**
Son 6 Ay İçindeki Atak Sıklığı, medyan (min-maks)	2 (1-19)	2 (1-6)	1,5 (1-3)	0,226*
Hastalık Aktivite Skoru, medyan (min-maks)	1 (0-6)	1 (0-5)	1 (0-4)	0,103*
Düzenli İlaç Kullanımı (n=192), n (%)	84 (66,7)	31 (57,4)	9 (75,0)	0,363**
Ek Tedavi İhtiyacı (n=192), n (%)	12 (9,5)	7 (13,0)	1 (8,3)	0,764**
Semptomlar, n (%)				
Ateş	223 (85,4)	74 (75,5)	11 (57,9)	0,002**
Karın ağrısı	207 (79,3)	72 (73,5)	14 (73,7)	0,458**
Eklem ağrısı	141 (54,0)	50 (51,0)	10 (52,6)	0,878**
Eklem şişliği	46 (17,6)	27 (27,6)	5 (26,3)	0,096**
Göğüs ağrısı	38 (14,6)	12 (12,2)	3 (15,8)	0,832**
Döküntü	12 (4,6)	8 (8,2)	0	0,232**
Bulantı-Kusma	13 (5,0)	4 (4,1)	1 (5,3)	0,933**
Boğaz ağrısı	9 (3,4)	4 (4,1)	2 (10,5)	0,311**
İshal	11 (4,2)	4 (4,1)	0	0,660**
Aft	8 (3,1)	4 (4,1)	0	0,639**
Baş ağrısı	2 (0,8)	4 (4,1)	0	0,069**
Kabızlık	2 (0,8)	1 (1,0)	0	0,897**
Öksürük	2 (0,8)	1 (1,0)	0	0,897**
Boyunda şişlik	0	1 (1,0)	0	-----

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Kruskal Wallis Testi; **Pearson Ki-Kare Testi

Hastaların başlangıç yaşı grupları arasında şimdiki yaşları, tanı yaşları, hastalık süreleri, ateş semptomunun bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu şimdiki yaşları, tanı yaşları ve hastalık sürelerindeki anlamlı farkların birden fazla gruptan kaynaklandığı görüldü. Tüm başlangıç yaş gruplarının şimdiki yaşları, tanı yaşları ve hastalık süreleri birbirinden farklıydı. Ayrıca başlangıç yaşı 12 ve daha büyük olan hastalar içinde ateş semptomu olanların yüzdesi diğer başlangıç yaş gruplarından anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.6).

Diğer taraftan hastaların başlangıç yaş grupları arasında cinsiyet, son 6 ay içinde atak geçirme durumu, son 6 ay içinde atak geçirenlerin atak sıklığı, hastalık aktivite skoru, ateş dışındaki diğer tüm semptomların bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Başlangıç yaşı grupları arasında düzenli ilaç kullanımı, ek tedavi ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Başlangıç yaş gruplarına göre laboratuvar bulguları Tablo 4.7’de sunulmuştur.

Tablo 4.7. Başlangıç yaş gruplarına göre laboratuvar bulgularının dağılımı

	Başlangıç Yaşı			p
	≤5 yaş (n=261)	6-11 yaş (n=98)	≥12 yaş (n=19)	
Hemoglobin (g/dL) , medyan (min-maks)	12,4 (8,6-15,9) ^{bc}	13,0 (8,5-16,9)	13,2 (10,9-17,2)	0,001*
Beyaz küre (bin/μL) , medyan (min-maks)	6,8 (3,5-16,5)	6,8 (4,3-13,2)	6,6 (4,3-9,0)	0,527*
Trombosit (bin/μL) , medyan (min-maks)	284 (140-642)	269,5 (129-721)	226 (186-328) ^{ab}	0,001*
ESH (mm/sa) , medyan (min-maks)	8 (1-79)	6,5 (1-75)	3 (2-21)	0,162*
CRP (mg/L) , medyan (min-maks)	0,28 (0,01-25,0)	0,25 (0,01-9,55)	0,43 (0,10-2,49)	0,960*

n:Hasta sayısı, *Ki-Kare Testi;

Başlangıç yaşı grupları arasında beyaz küre sayısı, ESH, CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Başlangıç yaşı daha erken hastalarda daha düşük hemoglobin değeri ve daha yüksek trombosit değerleri saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.7).

4.3. Hastaların Diş Çürüğü Durumuna Göre Hastalık Aktivitesi ve Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Süt dişi çürüğü bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının, hastalık aktivite skoru ve AIDAI değerlerinin dağılımı Tablo 4.8’de sunulmuştur.

Tablo 4.8. Süt dişi çürüğü bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının, hastalık aktivite skoru ve AIDAI değerlerinin dağılımı

	Süt Dişi Çürüğü		p*
	Yok (n=33)	Var (n=166)	
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
Hemoglobin (g/dL)	12,4 (9,5-13,4)	12,6 (8,5-16,9)	0,094
Beyaz küre (bin/μL)	7,1 (4,6-13,5)	6,8 (3,5-14,6)	0,836
Trombosit (bin/μL)	283 (170-465)	281 (174-480)	0,685
ESH (mm/sa)	4 (2-30)	7 (1-79)	0,095
CRP (mg/L)	0,23 (0,10-5,61)	0,22 (0,01-19,30)	0,304
Hastalık Aktivite Skoru	0 (0-4)	1 (0-6)	0,212
AIDAI	0 (0-6)	0 (0-9)	0,419

n:Hasta sayısı; *Mann-Whitney U Testi

Süt dişi çürüğü bulunan ve bulunmayanlar arasında hemoglobin düzeyi, beyaz küre ve trombosit sayısı, ESH ve CRP değerleri, hastalık aktivite skoru ve AIDAI değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Kalıcı Diş çürüğü bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının, diş muayene sonucunun, düzenli ilaç kullanım özelliğinin ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı Tablo 4.9’da sunulmuştur.

Tablo 4.9. Kalıcı Diş çürüğü bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının ve hastalık aktivite dağılımı

	Kalıcı Diş Çürüğü		p*
	Yok (n=95)	Var (n=104)	
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
Hemoglobin (g/dL)	12,7 (8,6-16,1)	12,5 (8,5-16,9)	0,227
Beyaz küre (bin/μL)	7,1 (3,9-13,3)	6,7 (3,5-14,6)	0,127
Trombosit (bin/μL)	283 (174-465)	278 (170-480)	0,592
ESH (mm/sa)	6 (1-79)	7 (2-75)	0,418
CRP (mg/L)	0,19 (0,01-15,0)	0,25 (0,01-19,30)	0,078
Hastalık Aktivite Skoru	1 (0-4)	1 (0-6)	0,555
AIDAI	0 (0-9)	0 (0-6)	0,425

n:Hasta sayısı; *Mann-Whitney U Testi

Kalıcı diş çürüğü bulunan ve bulunmayanlar arasında hemoglobin düzeyi, beyaz küre ve trombosit sayısı, ESH ve CRP değerleri, hastalık aktivite skoru ve AIDAI değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Herhangi bir diş çürüğü bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının, diş muayene sonucunun, düzenli ilaç kullanım özelliğinin ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Tablo 4.10. Herhangi bir diş çürüğü bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının ve hastalık aktivite dağılımı

	Herhangi Bir Diş Çürüğü		p*
	Yok (n=17)	Var (n=182)	
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
Hemoglobin (g/dL)	12,6 (9,5-13,4)	12,6 (8,5-16,9)	0,615
Beyaz küre (bin/μL)	7,5 (4,6-10,2)	6,8 (3,5-14,6)	0,376
Trombosit (bin/μL)	292 (206-465)	280,5 (170-480)	0,135
ESH (mm/sa)	3 (2-30)	7 (1-79)	0,031
CRP (mg/L)	0,16 (0,10-5,61)	0,22 (0,01-19,30)	0,089
Hastalık Aktivite Skoru	0 (0-4)	1 (0-6)	0,520
AIDAI	0 (0-6)	0 (0-9)	0,860

n:Hasta sayısı; *Mann-Whitney U Testi

Herhangi bir diş çürüğü bulunan ve bulunmayanlar arasında ESH değeri hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Herhangi bir diş çürüğü bulunan hastaların ESH değeri bulunmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.10).

Diğer taraftan herhangi bir diş çürüğü bulunan ve bulunmayanlar arasında hemoglobin düzeyi, beyaz küre ve trombosit sayısı, CRP değeri, hastalık aktivite skoru ve AIDAI değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Diş Çürüğü olan ve olmayan hastalar arasında son 6 aydaki atak sıklığının ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı Tablo 4.11’de sunulmuştur.

Tablo 4.11. Diş Çürüğü olan ve olmayan hastalar arasında son 6 aydaki atak sıklığının ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı

	Son 6 Ay İçinde Atak		Son 6 Aydaki		Ek Tedavi İhtiyacı	
	Geçirmiş n (%)	<i>p</i> *	Atak Sıklığı Medyan (min- maks)	<i>p</i> **	Var n (%)	<i>p</i>
Süt Dişi Çürüğü						
Var	68 (88,3)	0,140	2 (1-19)	0,140	17 (85,0)	1,000 [#]
Kalıcı Diş Çürüğü						
Var	46 (59,7)	0,093	2 (1-15)	0,918	11 (55,0)	0,745*
Herhangi Bir Diş Çürüğü						
Var	75 (97,4)	0,017	2 (1-19)	0,575	18 (90,0)	0,675 [#]

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Ki-Kare Testi; **Mann-Whitney U Testi; #Fisher'in Kesin Testi

Son altı ay içinde atak geçiren ve geçirmeyenler arasında herhangi bir diş çürüğü saptanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,017$). Son altı ay içinde atak geçirenler içinde herhangi bir diş çürüğü olanların yüzdesi son altı ay içinde atak geçirmeyenlerden anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan son altı ay içinde atak geçiren ve geçirmeyenler arasında süt dişi ve kalıcı diş çürüğü bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Araştırma kapsamında incelenenlerden süt dişi çürüğü olan ve olmayanlar arasında, kalıcı diş çürüğü olan ve olmayanlar arasında ve herhangi bir diş çürüğü olan ve olmayanlar arasında son altı ay içinde atak geçirenlerin atak geçirme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

İncelenen hastalardan ek tedavi ihtiyacı olan ve olmayanlar arasında süt dişi çürüğü, kalıcı diş çürüğü ve herhangi bir diş çürüğü bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

4.4. Hastaların M694V Homozigot Olma Durumlarına Göre Genel Özellikleri, Hastalık Aktivitesi ve Ağız-Diş Bulgularının Karşılaştırılması

M694V homozigot olma durumuna göre bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı Tablo 4.12’de sunulmuştur.

Tablo 4.12. M694V homozigot olma durumuna göre bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı

	Diğer (n=240)	M694V- Homozigot (n=138)	p
Yaş (yıl), medyan (min-maks)	11 (3-18)	12 (2-18)	0,382*
Başlangıç yaşı (yıl), medyan (min-maks)	4 (0-17)	3 (0-16)	0,021*
≤5 yaş, n (%)	158 (65,8)	103 (74,6)	
6-11 yaş, n (%)	68 (28,3)	30 (21,7)	0,192**
≥12 yaş, n (%)	14 (5,8)	5 (3,6)	
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	143 (59,6)	66 (47,8)	0,027**
Kız	97 (40,4)	72 (52,2)	
Tanı Yaşı (yıl), medyan (min-maks)	5 (0-17)	4 (1-15)	0,098*
Hastalık Süresi (yıl), medyan (min-maks)	6 (0-17)	7 (1-17)	0,004*
Son 6 Ay İçinde Atak Geçirme Durumu, n (%)	72 (30,0)	65 (47,1)	0,001**
Son 6 Ay İçindeki Atak Sıklığı, medyan (min-maks)	2 (1-19)	2 (1-15)	0,722*
Hastalık Aktivite Skoru, medyan (min-maks)	0 (0-5)	1 (0-6)	<0,001*
AIDAI, medyan (min-maks)	0 (0-14)	1 (0-9)	<0,001*
Semptomlar, n (%)			
Ateş	195 (81,3)	113 (81,9)	0,879**
Karın ağrısı	191 (79,6)	102 (73,9)	0,204**
Eklem ağrısı	117 (48,8)	84 (60,9)	0,023**
Eklem şişliği	41 (17,1)	37 (26,8)	0,024**
Göğüs ağrısı	32 (13,3)	21 (15,2)	0,612**
Döküntü	8 (3,3)	12 (8,7)	0,025**
Bulantı-Kusma	15 (6,3)	3 (2,2)	0,073**
Boğaz ağrısı	13 (5,4)	2 (1,4)	0,057**
İshal	10 (4,2)	5 (3,6)	0,794**
Aft	11 (4,6)	1 (0,7)	0,063**
Baş ağrısı	4 (1,7)	2 (1,4)	1,000**
Kabızlık	3 (1,3)	0	0,557**
Öksürük	2 (0,8)	1 (0,7)	1,000**
Boyunda şişlik	1 (0,4)	0	1,000**

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Mann-Whitney U Testi; **Pearson Ki-Kare Testi

Homozigot M694V gen mutasyonu bulunan ve bulunmayan hastalar arasında başlangıç yaşı, cinsiyet, hastalık süresi, son 6 ay içinde atak geçirme durumu, hastalık aktivite skoru, AIDAI, eklem ağrısı, eklem şişliği ve döküntü bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Homozigot M694V mutasyonu bulunan hastaların başlangıç yaşı homozigot M694V mutasyonu bulunmayanlardan anlamlı olarak düşük iken hastalık süresi, hastalık aktivite skoru ve AIDAI değeri anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca homozigot M694V mutasyonu bulunan hastalar içinde kızların, son 6 ay içinde atak geçirenlerin, eklem ağrısı, eklem şişliği ve döküntüsü olanların yüzdesi homozigot M694V mutasyonu bulunmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.12).

Diğer taraftan homozigot M694V gen mutasyonu bulunan ve bulunmayan hastalar arasında yaş, başlangıç yaşı grupları, tanı yaşı, son 6 ay içinde atak geçirenlerin atak sıklığı, eklem ağrısı, eklem şişliği ve döküntü dışındaki semptomların bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

M694V homozigot olma durumuna göre laboratuvar bulgularının düzenli ilaç kullanım özelliğinin ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı Tablo 4.13’de sunulmuştur.

Tablo 4.13. M694V homozigot olma durumuna göre laboratuvar bulgularının, düzenli ilaç kullanım özelliğinin ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı

	Diğer (n=240)	M694V-Homozigot (n=138)	P
Hemoglobin (g/dL) , medyan (min-maks)	12,8 (9,3-17,2)	12,1 (8,5-15,6)	<0,001*
Beyaz küre (bin/μL) , medyan (min-maks)	6,7 (3,5-16,5)	7,0 (3,5-14,6)	0,126*
Trombosit (bin/μL) , medyan (min-maks)	270 (129-504)	287 (170-721)	0,071*
ESH (mm/sa) , medyan (min-maks)	5,5 (1-43)	13,5 (2-79)	<0,001*
CRP (mg/L) , medyan (min-maks)	0,20 (0,01-25,0)	0,60 (0,10-19,30)	<0,001*
Düzenli İlaç Kullanımı (n=192) , n (%)	86 (64,7)	38 (64,4)	0,973**
Ek Tedavi İhtiyacı (n=192) , n (%)	7 (5,3)	13 (22,0)	<0,001**

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; **Pearson Ki-Kare Testi

Homozigot M694V gen mutasyonu bulunan ve bulunmayan hastalar arasında hemoglobin düzeyi, ESH ve CRP değerleri, ek tedavi ihtiyacı açısından istatistiksel

olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Homozigot M694V mutasyonu bulunan hastaların hemoglobin düzeyi bulunmayanlardan anlamlı olarak düşük iken ESH ve CRP değerleri anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca homozigot M694V mutasyonu bulunanlar içinde ek tedavi ihtiyacı olanların yüzdesi homozigot M694V mutasyonu bulunmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.13).

Diğer taraftan homozigot M694V gen mutasyonu bulunan ve bulunmayan hastalar arasında beyaz küre ve trombosit sayısı, düzenli ilaç kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

M694V homozigot olma durumuna göre ağız ve diş bulguları dağılımı Tablo 4.14'de sunulmuştur.

Tablo 4.14. M694V homozigot olma durumuna göre ağız ve diş bulguları

	Diğer (n=240)	M694V-Homozigot (n=138)	p
Süt Dişi Çürüğü (n=199), n (%)	112 (80,0)	54 (91,5)	0,046**
Kalıcı Diş Çürüğü (n=199), n (%)	0,69 (49,3)	35 (59,3)	0,195**
Herhangi Bir Çürük (n=199), n (%)	0,124 (88,6)	58 (98,3)	0,025**
Herhangi Bir Dil Patolojisi (n=198), n (%)	44 (31,7)	21 (35,6)	0,589**
Dil Patolojileri (n=65), n (%)			
Paslı dil	23 (52,2)	14 (66,7)	-----
Fissürlü dil	14 (31,8)	4 (19,0)	-----
Geografik dil	4 (9,1)	2 (9,7)	-----
Filiform atrofi	1 (2,3)	0	-----
Created	0	1 (4,6)	-----
Ankiloglossia	1 (2,3)	0	-----
Diğer	1 (2,3)	0	-----
Yanak Patolojisi (n=198), n (%)	5 (3,6)	1 (1,7)	0,671**
Dudak Patolojisi (n=198), n (%)	10 (7,2)	3 (5,1)	0,758**
Sert Yumuşak Damak Patolojisi (n=198), n (%)	0	1 (1,7)	0,298**
Klinik Dental Anomali (n=198), n (%)	6 (4,3)	1 (1,7)	0,676**
Plak İndeksi, medyan (min-maks)	1,26 (0-2,17)	1,22 (0-2,25)	0,774*
Gingival İndeks, medyan (min-maks)	0,89 (0-1,75)	0,85 (0-1,81)	0,771*

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Mann-Whitney U Testi; **Pearson Ki-Kare Testi

Homozigot M694V gen mutasyonu bulunan ve bulunmayan hastalar arasında süt dişi çürüğü ve herhangi bir çürük bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Ayrıca homozigot M694V mutasyonu bulunanlar içinde süt dişi çürüğü ve herhangi bir diş çürüğü bulunanların yüzdesi homozigot M694V mutasyonu bulunmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.14).

Diğer taraftan homozigot M694V gen mutasyonu bulunan ve bulunmayan hastalar arasında kalıcı diş çürüğü bulunma durumu, herhangi bir dil patolojisi bulunma durumu, yanak, dudak ve sert-yumuşak damak patolojilerinin ve de klinik dental anomali bulunma durumları, plak indeksi ve gingival indeksler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

M694V homozigot olma durumuna göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı Tablo 4.15’de sunulmuştur.

Tablo 4.15. M694V homozigot olma durumuna göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı

(n=197)	Diğer	M694V-Homozigot	p**
	n (%)	n (%)	
Kendine Ait Diş Fırçasına Sahip Olma			
Yok	3 (2,2)	3 (5,1)	0,367*
Var	135 (97,8)	56 (94,9)	
Diş Fırçalama Durumu			
Fırçalamıyor	10 (7,2)	5 (8,5)	0,639
Kendisi fırçalıyor	113 (81,9)	45 (76,3)	
Ebeveyniyle fırçalıyor	15 (10,9)	9 (15,3)	
Fırçalama Sıklığı			
Hiç	10 (7,2)	5 (8,5)	0,860
Ara sıra	62 (44,9)	22 (37,3)	
Günde bir kez	43 (31,2)	21 (35,6)	
Günde iki kez	22 (15,9)	10 (16,9)	
Günde üç ve daha fazla kez	1 (0,7)	1 (1,7)	
Fırçalama Zamanı (n=182)			
Kahvaltıdan önce	5 (3,9)	1 (1,9)	0,914
Kahvaltıdan sonra	26 (20,3)	9 (16,7)	
Öğle yemeğinden sonra	5 (3,9)	3 (5,6)	
Akşam yemeğinden sonra	20 (15,6)	7 (13,0)	
Yatmadan önce	52 (40,6)	24 (44,4)	
Diğer	20 (15,6)	10 (18,5)	
Diş Macunu Kullanımı (n=195)			
Kullanılan Diş Macunu Miktarı (n=178)			
Bezelye kadar	39 (31,5)	21 (38,9)	0,459
Nohut kadar	70 (56,5)	25 (46,3)	
Hepsini dolduruyor	15 (12,1)	8 (14,8)	
Diş Macunu Tipi (n=178)			
Erişkin	96 (77,4)	45 (83,3)	0,371
Çocuk	28 (22,6)	9 (16,7)	
Diş Hekimine Gitme Durumu			
	26 (18,8)	4 (6,8)	0,031

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Fisher’in Kesin Testi; **Pearson Ki-Kare Testi

Homozigot M694V gen mutasyonu olanlarla olmayanlar arasında düzenli olarak diş hekimine muayene olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Homozigot M694V gen mutasyonu olanlar içinde düzenli olarak diş hekimine muayene olanların yüzdesi homozigot M694V gen mutasyonu olmayanlardan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.15).

Hastalardan homozigot M694V gen mutasyonu olanlarla olmayanlar arasında kendine ait diş fırçasına sahip olma durumu, diş fırçalama durumu, diş fırçalama sıklığı, diş fırçalama zamanı, diş macunu kullanma durumu, diş macunu tipi ve kullanılan diş macunu miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

4.5. Hastaların M694V/M694V-M680I/M680I-M694V/M680I Mutasyon Özelliklerine Göre Laboratuvar Değerleri, Hastalık Aktivitesi ve Ağız-Dış Bulgularının Karşılaştırılması

Mutasyon grubuna göre bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı Tablo 4.16'da sunulmuştur.

Tablo 4.16. Mutasyon grubuna göre bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı

	M694V/M694V- M680I/M680I- M694V/M680I (n=203)	Diğer (n=163)	p
Yaş (yıl), medyan (min-maks)	12 (2-18)	11 (3-18)	0,133*
Şimdiki yaşı (yıl), medyan (min-maks)			
≤5 yaş, n (%)	17 (8,4)	10 (6,1)	
6-11 yaş, n (%)	80 (39,4)	78 (47,9)	0,245**
≥12 yaş, n (%)	106 (52,2)	75 (46,0)	
Başlangıç yaşı (yıl), medyan (min-maks)			
≤5 yaş, n (%)	146 (71,9)	110 (67,5)	
6-11 yaş, n (%)	47 (23,2)	45 (27,6)	0,616**
≥12 yaş, n (%)	10 (4,9)	8 (4,9)	
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	98 (48,3)	102 (62,6)	
Kız	105 (51,7)	61 (37,4)	0,006**
Tanı Yaşı (yıl), medyan (min-maks)	4 (0-15)	5 (0-17)	0,253*
Hastalık Süresi (yıl), medyan (min-maks)	7 (1-17)	5 (0-17)	0,002*
Son 6 Ay İçinde Atak Geçirme Durumu, n (%)	87 (42,9)	44 (27,0)	0,002**
Son 6 Ay İçindeki Atak Sıklığı, medyan (min-maks)	2 (1-15)	2 (1-19)	0,495*
Hastalık Aktivite Skoru, medyan (min- maks)	1 (0-6)	0 (0-3)	<0,001*
AIDAI, medyan (min-maks)	0 (0-9)	1 (0-14)	0,005*
Semptomlar, n (%)			
Ateş	163 (80,3)	134 (82,2)	0,642**
Karın ağrısı	154 (75,9)	130 (79,8)	0,375**
Eklem ağrısı	108 (53,2)	89 (54,6)	0,790**
Eklem şişliği	47 (23,2)	28 (17,2)	0,159**
Göğüs ağrısı	35 (17,2)	18 (11,0)	0,094**
Döküntü	15 (7,4)	4 (2,5)	0,034**
Bulanti-Kusma	8 (3,9)	10 (6,1)	0,335**
Boğaz ağrısı	3 (1,5)	10 (6,1)	0,017**
İshal	7 (3,4)	7 (4,3)	0,675**
Aft	3 (1,5)	7 (4,3)	0,117#
Baş ağrısı	2 (1,0)	4 (2,5)	0,413#
Kabızlık	1 (0,5)	2 (1,2)	0,588#
Öksürük	2 (1,0)	1 (0,6)	0,695#
Boyunda şişlik	1 (0,5)	0	1,000#

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Mann-Whitney U Testi; **Pearson Ki-Kare Testi; #Fisher'in Kesin Testi

M694V homozigot hastaların özelliklerine bakıldıktan sonra riskli grup olarak değerlendirilen homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlar bir grup, diğer gen mutasyonu olanlar ise başka bir grup olarak düzenlendi. Gen mutasyonu olmayanlar ise analiz aşamasında dışlandı. Buna göre, homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlarla diğer gen mutasyonu olanlar arasında cinsiyet, hastalık süresi, son 6 ay içinde atak geçirme durumu, hastalık aktivite skoru, AIDAI, döküntü ve boğaz ağrısı semptomlarının bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlar içinde kızların, son 6 ay içinde atak geçirenlerin ve döküntüsü olanların yüzdesi diğer mutasyonu olanlardan anlamlı olarak yüksek iken boğaz ağrısı olanların yüzdesi anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanların hastalık süresi ve hastalık aktivite skoru diğer gen mutasyonu olanlardan anlamlı olarak yüksek iken AIDAI değeri anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.16).

Diğer taraftan homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlarla diğer gen mutasyonu olanlar arasında yaş, şimdiki yaş grubu, başlangıç yaş grubu, tanı yaşı, son 6 ay içinde atak geçirenlerin atak sıklığı, döküntü ve boğaz ağrısı dışındaki diğer semptomlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Mutasyon grubuna göre laboratuvar bulgularının, düzenli ilaç kullanım özelliğinin ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı Tablo 4.17’de sunulmuştur.

Tablo 4.17. Mutasyon grubuna göre laboratuvar bulgularının, dış muayene sonucunun, düzenli ilaç kullanım özelliğinin ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı

	M694V/M694V- M680I/M680I- M694V/M680I (n=85)	Diğer (n=102)	p
Hemoglobin (g/dL) , medyan (min-maks)	12,4 (8,5-16,7)	12,8 (9,3-17,2)	0,018*
Beyaz küre (bin/μL) , medyan (min-maks)	6,9 (3,5-14,6)	6,8 (3,5-16,5)	0,462*
Trombosit (bin/μL) , medyan (min-maks)	285 (146-721)	267 (129-504)	0,069*
ESH (mm/sa) , medyan (min-maks)	11 (2-79)	4 (1-41)	<0,001*
CRP (mg/L) , medyan (min-maks)	0,46 (0,1-25,0)	0,20 (0-2,17)	<0,001*
Düzenli İlaç Kullanımı (n=180) , n (%)	56 (65,9)	61 (64,2)	0,814**
Ek Tedavi İhtiyacı (n=180) , n (%)	15 (17,6)	5 (5,3)	0,008**

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; **Pearson Ki-Kare Testi

Homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlarla diğer gen mutasyonu olanlar arasında hemoglobin düzeyi, ESH ve CRP değerleri, ek tedavi ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanların hemoglobin düzeyi diğer gen mutasyonu olanlardan anlamlı olarak düşük iken ESH ve CRP değerleri anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlar içinde ek tedavi ihtiyacı olanların yüzdesi diğer gen mutasyonu olanlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.17).

Diğer taraftan homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlarla diğer gen mutasyonu olanlar arasında beyaz küre ve trombosit sayısı, düzenli olarak ilaç kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Mutasyon grubuna göre ağız ve diş muayene sonucunun dağılımı Tablo 4.18'de sunulmuştur.

Tablo 4.18. Mutasyon grubuna göre laboratuvar bulgularının, diş muayene sonucunun, düzenli ilaç kullanım özelliğinin ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı

	M694V/M694V- M680I/M680I- M694V/M680I (n=85)	Diğer (n=102)	p
Süt Dişi Çürüğü (n=187), n (%)	75 (88,2)	83 (81,4)	0,197**
Kalıcı Diş Çürüğü (n=187), n (%)	47 (55,3)	50 (49,0)	0,393**
Herhangi Bir Çürük (n=187), n (%)	81 (95,3)	91 (89,2)	0,128**
Herhangi Bir Dil Patolojisi (n=186), n (%)	27 (31,8)	34 (33,7)	0,784**
Dil Patolojileri (n=61), n (%)			
Pashlı dil	17 (63,0)	19 (55,9)	-----
Fissürlü dil	7 (25,9)	8 (23,6)	-----
Geografik dil	2 (7,4)	4 (11,8)	-----
Filiform atrofi	0	1 (2,9)	-----
Cretened	1 (3,7)	0	-----
Ankiloglossia	0	1 (2,9)	-----
Diğer	0	1 (2,9)	-----
Yanak Patolojisi (n=186), n (%)	1 (1,2)	4 (4,0)	0,378#
Dudak Patolojisi (n=186), n (%)	3 (3,5)	10 (9,9)	0,090#
Sert Yumuşak Damak Patolojisi (n=186), n (%)	1 (1,2)	0	0,457#
Klinik Dental Anomali (n=186), n (%)	2 (2,4)	4 (4,0)	0,690#
Muayenede Oral Aft (n=186), n (%)	8 (9,4)	12 (11,9)	0,588**
Tekrarlayan Aft (n=186), n (%)	16 (18,8)	40 (39,6)	0,002**
Plak İndeksi (n=187), medyan (min-maks)	1,22 (0-2,25)	1,26 (0-2,17)	0,969*
Gingival İndeks (n=187), medyan (min-maks)	0,86 (0-1,81)	0,89 (0-1,75)	0,846*

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Mann-Whitney U Testi; **Pearson Ki-Kare Testi; #Fisher'in Kesin Testi

Homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlarla diğerk gen mutasyonu olanlar arasında tekrarlayan aft bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Ayrıca homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlar içinde tekrarlayan aft bulunanların yüzdesi anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.18).

Diğerk taraftan homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlarla diğerk gen mutasyonu olanlar arasında süt dişi, kalıcı dişi ve herhangi bir dişi çürüğü bulunma durumu, herhangi bir dil patolojisi bulunma durumu, yanak, dudak, sert-yumuşak damak patolojileri ve klinik dental anomali ile muayenede oral aft bulunma durumu, plak indeksi ve gingival indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.18).

Mutasyon grubuna göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı Tablo 4.19’da sunulmuştur.

Tablo 4.19. Mutasyon grubuna göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı

(n=197)	M694V/M694V- M680I/M680I- M694V/M680I (n=85)	Diğer (n=100)	p
	n (%)	n (%)	
Kendine Ait Diş Fırçasına Sahip Olma			
Yok	3 (3,5)	2 (2,0)	0,662 [#]
Var	82 (96,5)	98 (98,0)	
Diş Fırçalama Durumu			
Fırçalamıyor	6 (7,1)	8 (8,0)	0,969
Kendisi fırçalıyor	69 (81,2)	80 (80,0)	
Ebeveyniyle fırçalıyor	10 (11,8)	12 (12,0)	
Fırçalama Sıklığı			
Hiç	6 (7,1)	8 (8,0)	0,996
Ara sıra	35 (41,2)	43 (43,0)	
Günde bir kez	28 (32,9)	32 (32,0)	
Günde iki kez	15 (17,6)	16 (16,0)	
Günde üç ve daha fazla kez	1 (1,2)	1 (1,0)	
Fırçalama Zamanı (n=171)			
Kahvaltıdan önce	3 (3,8)	3 (3,3)	0,488
Kahvaltıdan sonra	12 (15,2)	22 (23,9)	
Öğle yemeğinden sonra	5 (6,3)	2 (2,2)	
Akşam yemeğinden sonra	12 (15,2)	14 (15,2)	
Yatmadan önce	32 (40,5)	39 (42,4)	
Diğer	15 (19,0)	12 (13,0)	
Diş Macunu Kullanımı (n=183)			
Kullanılan Diş Macunu Miktarı (n=168)			
Bezelye kadar	30 (37,5)	27 (30,7)	0,143
Nohut kadar	38 (47,5)	54 (61,4)	
Hepsini dolduruyor	12 (15,0)	7 (8,0)	
Diş Macunu Tipi (n=168)			
Erişkin	70 (87,5)	64 (72,7)	0,017
Çocuk	10 (12,5)	24 (27,3)	
Diş Hekimine Gitme Durumu			
	10 (11,8)	19 (19,0)	0,177

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Fisher’in Kesin Testi; **Pearson Ki-Kare Testi

Homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlarla diğer gen mutasyonu olanlar arasında diş macunu tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlar içinde çocuk diş macunu olanların yüzdesi diğer mutasyonu olanlardan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.19).

Diğer taraftan homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlarla diğer gen mutasyonu olanlar arasında kendine ait diş fırçasına sahip olma durumu, diş fırçalama durumu, diş fırçalama sıklığı, diş fırçalama zamanı, diş macunu kullanma durumu ve kullanılan diş macunu miktarı ile diş hekimine düzenli olarak muayene olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.19).

4.6. Hastaların Şimdiki Yaş Gruplarına Göre Laboratuvar Değerleri, Hastalık Aktivitesi ve Ağız-Diş Bulgularının Karşılaştırılması

Şimdiki yaş gruplarına göre laboratuvar bulgularının, diş muayene sonucunun, düzenli ilaç kullanım özelliğinin ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı Tablo 4.20'de sunulmuştur.

Tablo 4.20. Şimdiki yaş gruplarına göre laboratuvar bulgularının, düzenli ilaç kullanım özelliğinin ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı

	Şimdiki Yaşı			p
	≤5 yaş (n=29)	6-11 yaş (n=163)	≥12 yaş (n=186)	
Son 6 Ay İçinde Atak Geçirme Durumu, n (%)	15 (51,7)	51 (31,3)	71 (38,2)	0,081**
Son 6 Ay İçindeki Atak Sıklığı, medyan (min-maks)	2 (1-15)	2 (1-19)	2 (1-12)	0,131
Hastalık Aktivite Skoru, medyan (min-maks)	1 (0-5)	0 (0-4) ^{ac}	1 (0-6)	0,021*
AIDAI, medyan (min-maks)	0 (0-6)	0 (0-9)	0 (0-14)	0,286*
Hemoglobin (g/dL), medyan (min-maks)	11,7 (10,2-13,4) ^{bc}	12,4 (8,6-15,6) ^c	13,0 (8,5-17,2)	<0,001*
Beyaz küre (bin/μL), medyan (min-maks)	7,0 (4,3-16,5)	6,9 (3,8-14,6)	6,8 (3,5-13,2)	0,389*
Trombosit (bin/μL), medyan (min-maks)	291 (170-626) ^c	283 (178-642) ^c	264,5 (129-721)	0,001*
ESH (mm/sa), medyan (min-maks)	8 (2-46)	8 (1-79)	7 (2-75)	0,737*
CRP (mg/L), medyan (min-maks)	0,24 (0,1-11,8)	0,24 (0,01-19,3)	0,32 (0,01-25,0)	0,105*
Düzenli İlaç Kullanımı (n=192), n (%)	19 (90,5)	56 (64,4)	49 (58,3)	0,022**
Ek Tedavi İhtiyacı (n=192), n (%)	2 (9,5)	6 (6,9)	12 (14,3)	0,284**
M694V Homozigot, n (%)	13 (44,8)	49 (30,1)	76 (40,9)	0,070**

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Kruskal Wallis Testi; **Pearson Ki-Kare Testi

Hastaların şimdiki yaş grupları arasında hastalık aktivite skoru, hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, düzenli ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu hastalık

aktivitesindeki anlamlı farkın 6-11 yaş grubunda olanlardan, trombosit sayısı anlamlı farkların 12 yaş ve üzerinde olanlardan, hemoglobindeki anlamlı farkın ise birden fazla gruptan kaynaklandığı görüldü Her bir yaş grubunun hemoglobin düzeyi birbirinden farklı iken, 6-11 yaş arasında olanların hastalık aktivite skoru, 12 yaş ve üzerinde olanların trombosit sayısı diğer yaş gruplarından anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca 5 yaş ve altında olanlar içinde ilaçlarını düzenli olarak kullananların yüzdesi diğer yaş gruplarından anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.20).

Diğer taraftan şimdiki yaş grupları arasında son 6 ay içinde atak geçirme durumu, son 6 ay içinde atak geçirenlerin atak sıklığı, AIDAI, beyaz küre sayısı, ESH ve CRP değerleri, ek tedavi ihtiyacı, homozigot M694V gen mutasyonu bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.20).

Şimdiki yaş gruplarına göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı Tablo 4.21’de sunulmuştur.

Tablo 4.21. Şimdiki yaş gruplarına göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı

(n=197)	Şimdiki Yaşı			p**
	≤5 yaş	6-11 yaş	≥12 yaş	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Kendine Ait Diş Fırçasına Sahip Olma				
Yok	2 (9,5)	1 (1,1)	3 (3,5)	0,121
Var	19 (90,5)	90 (98,9)	82 (96,5)	
Diş Fırçalama Durumu				
Fırçalamıyor	2 (9,5)	4 (4,4)	9 (10,6)	<0,001
Kendisi fırçalıyor	7 (33,3)	75 (82,4)	76 (89,4)	
Ebeveyniyle fırçalıyor	12 (57,1)	12 (13,2)	0	
Fırçalama Sıklığı				
Hiç	2 (9,5)	4 (4,4)	9 (10,6)	0,240
Ara sıra	6 (28,6)	46 (50,5)	32 (37,6)	
Günde bir kez	7 (33,3)	29 (31,9)	28 (32,9)	
Günde iki kez	5 (23,8)	12 (13,2)	15 (17,6)	
Günde üç ve daha fazla kez	1 (4,8)	0	1 (1,2)	
Fırçalama Zamanı (n=182)				
Kahvaltudan önce	0	2 (2,3)	4 (5,3)	0,465
Kahvaltudan sonra	3 (15,8)	15 (17,2)	17 (22,4)	
Öğle yemeğinden sonra	0	4 (4,6)	4 (5,3)	
Akşam yemeğinden sonra	0	15 (17,2)	12 (15,8)	
Yatmadan önce	11 (57,9)	36 (41,4)	29 (38,2)	
Diğer	5 (26,3)	15 (17,2)	10 (13,2)	
Diş Macunu Kullanımı (n=195)				
16 (80,0)	86 (94,5)	76 (90,5)	0,108	
Kullanılan Diş Macunu Miktarı (n=178)				
Bezelye kadar	9 (56,3)	30 (34,9)	21 (27,6)	0,053
Nohut kadar	7 (43,8)	48 (55,8)	40 (52,6)	
Hepsini dolduruyor	0	8 (9,3)	15 (19,7)	
Diş Macunu Tipi (n=178)				
Erişkin	9 (56,3)	60 (69,8)	72 (94,7)	<0,001
Çocuk	7 (43,8)	26 (30,2)	4 (5,3)	
Diş Hekimine Gitme Durumu				
1 (4,8)	18 (19,8)	11 (12,9)	0,166	

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; **Pearson Ki-Kare Testi

Şimdiki yaş grupları arasında diş fırçalama durumu ve diş macunu tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Beş yaşında ve daha küçük olanlar içinde dişini fırçalayanların yüzdesi, 12 yaşında ve daha büyük olanlar içinde ise çocuk diş macunu olanların yüzdesi diğer yaş gruplarından anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.21).

Diğer taraftan şimdiki yaş grupları arasında kendine ait diş fırçasına sahip olma durumu, diş fırçalama sıklığı, diş fırçalama zamanı, diş macunu kullanma durumu ve kullanılan diş macunu miktarı ile diş hekimine düzenli olarak muayene olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.21).

4.7. Hastaların İlaç Kullanım Özelliklerine Göre Laboratuvar Değerleri, Hastalık Aktivitesi ve Ağız-Diş Bulgularının Karşılaştırılması

Düzenli ilaç kullanma durumuna göre laboratuvar bulgularının, diş muayene sonucunun ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı Tablo 4.22’de sunulmuştur.

Tablo 4.22. Düzenli ilaç kullanma durumuna göre laboratuvar bulgularının, diş muayene sonucunun ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı

	Düzenli İlaç Kullanma Durumu		p
	Kullanmıyor (n=68)	Kullanıyor (n=124)	
Son 6 Ay İçinde Atak Geçirme Durumu, n (%)	24 (35,3)	53 (42,7)	0,314**
Son 6 Ay İçindeki Atak Sıklığı, medyan (min-maks)	1 (1-12)	2 (1-19)	0,546*
Hastalık Aktivite Skoru, medyan (min-maks)	1 (0-5)	1 (0-6)	0,757*
AIDAI, medyan (min-maks)	0 (0-6)	0 (0-9)	0,658*
Hemoglobin (g/dL), medyan (min-maks)	13,0 (8,6-15,9)	12,4 (8,5-16,9)	0,074*
Beyaz küre (bin/μL), medyan (min-maks)	6,9 (3,8-13,3)	6,9 (3,5-14,6)	0,565*
Trombosit (bin/μL), medyan (min-maks)	281,5 (176-480)	281,5 (170-470)	0,514*
ESH (mm/sa), medyan (min-maks)	6 (2-59)	8 (1-79)	0,469*
CRP (mg/L), medyan (min-maks)	0,2 (0,01-10,8)	0,26 (0,01-19,3)	0,106*
Ek Tedavi İhtiyacı (n=192), n (%)	13 (19,1)	7 (5,6)	0,003**
Plak İndeksi, medyan (min-maks)	1,26 (0-2,25)	1,26 (0-2,17)	0,805*
Gingival İndeks, medyan (min-maks)	1,0 (0-1,81)	0,8 (0-1,64)	0,005*

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Kruskal Wallis Testi; **Pearson Ki-Kare Testi

Düzenli ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında ek tedavi ihtiyacı ve gingival indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Düzenli olarak ilaç kullanan hastaların gingival indeksi kullanmayanlardan anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca düzenli olarak ilaç kullanan hastalar içinde ek tedavi ihtiyacı olanların yüzdesi kullanmayanlardan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.22).

Diğer taraftan düzenli olarak ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında son 6 ay içinde atak geçirme durumu, son 6 ay içinde atak geçirenlerin atak sıklığı, AIDAI, hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, ESH ve CRP değerleri ve plak indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.22).

4.8. Oral Aft Varlığına Göre Hastaların Genel Özellikleri, Laboratuvar

Değerleri, Hastalık Aktivitesi ve Ağız-Diş Bulgularının Karşılaştırılması

Muayenede oral aft bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının, diş muayene sonucunun ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı Tablo 4.23’de sunulmuştur.

Tablo 4.23. Muayenede oral aft bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının, diş muayene sonucunun ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı

(n=198)	Muayenede Oral Aft		p
	Yok (n=177)	Var (n=21)	
Başlangıç Yaş Grupları, n (%)			
≤5 yaş	118 (66,7)	13 (61,9)	
6-11 yaş	47 (26,6)	7 (33,3)	0,780**
≥12 yaş	12 (6,8)	1 (4,8)	
Son 6 Ay İçinde Atak Geçirme Durumu, n (%)	67 (37,9)	10 (47,6)	0,385**
Son 6 Ay İçindeki Atak Sıklığı, medyan (min-maks)	2 (1-19)	2,5 (1-4)	0,987*
Hastalık Aktivite Skoru, medyan (min-maks)	1 (0-5)	0 (0-6)	0,373*
AIDAI, medyan (min-maks)	0 (0-9)	0 (0-6)	0,872*
Düzenli İlaç Kullanımı (n=192), n (%)	113 (65,3)	11 (57,9)	0,521**
Ek Tedavi İhtiyacı (n=192), n (%)	18 (10,4)	2 (10,5)	1,000#
M694V Homozigot, n (%)	53 (29,9)	6 (28,6)	0,897**
Plak İndeksi, medyan (min-maks)	1,26 (0-2,25)	1,15 (0-1,54)	0,331*
Gingival İndeks, medyan (min-maks)	0,87 (0-1,81)	0,92 (0-1,16)	0,821*

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Mann-Whitney U Testii; **Pearson Ki-Kare Testi; #Fisher’in Kesin Testi

Hastalardan muayenesinde oral aft saptananlarla saptanmayanlar arasında başlangıç yaş grupları, son 6 ay içinde atak geçirme durumu, son 6 ay içinde atak geçirenlerin atak sıklığı, hastalık aktivite skoru, AIDAI, düzenli olarak ilaç kullanma durumu, ek tedavi ihtiyacı, homozigot M694V gen mutasyonu bulunma durumu, plak indeksi ve gingival indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.23).

Muayenede oral aft bulunma durumuna göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı Tablo 4.24’de sunulmuştur.

Tablo 4.24. Muayenede oral aft bulunma durumuna göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı

(n=197)	Muayenede Oral Aft		p**
	Yok (n=176)	Var (n=21)	
	n (%)	n (%)	
Kendine Ait Diş Fırçasına Sahip Olma			
Yok	6 (3,4)	0	1,000#
Var	170 (96,6)	21 (100)	
Diş Fırçalama Durumu			
Fırçalamıyor	14 (8,0)	1 (4,8)	0,788
Kendisi fırçalıyor	140 (79,5)	18 (85,7)	
Ebeveyniyle fırçalıyor	22 (12,5)	2 (9,5)	
Fırçalama Sıklığı			
Hiç	14 (8,0)	1 (4,8)	0,962
Ara sıra	75 (42,6)	9 (42,9)	
Günde bir kez	57 (32,4)	7 (33,3)	
Günde iki kez	28 (15,9)	4 (19,0)	
Günde üç ve daha fazla kez	2 (1,1)	0	
Fırçalama Zamanı (n=182)			
Kahvaltıdan önce	5 (3,1)	1 (5,0)	0,755
Kahvaltıdan sonra	32 (19,8)	3 (15,0)	
Öğle yemeğinden sonra	6 (3,7)	2 (15,0)	
Akşam yemeğinden sonra	24 (14,8)	3 (15,0)	
Yatmadan önce	67 (41,4)	9 (45,0)	
Diğer	28 (17,3)	2 (10,0)	
Diş Macunu Kullanımı (n=195)	159 (91,4)	19 (90,5)	1,000#
Kullanılan Diş Macunu Miktarı (n=178)			
Bezelye kadar	53 (33,3)	7 (36,8)	0,437
Nohut kadar	87 (54,7)	8 (42,1)	
Hepsini dolduruyor	19 (11,9)	4 (21,1)	
Diş Macunu Tipi (n=178)			
Erişkin	126 (79,2)	15 (78,9)	1,000#
Çocuk	33 (20,8)	4 (21,1)	
Diş Hekimine Gitme Durumu	26 (14,8)	4 (19,0)	0,535#

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Fisher’in Kesin Testi; **Pearson Ki-Kare Testi; #Fisher’in Kesin Testi

Muayenede oral aft bulunanlarla bulunmayanlar arasında kendine ait diş fırçasına sahip olma durumu, diş fırçalama durumu, diş fırçalama sıklığı, diş fırçalama zamanı, diş macunu kullanma durumu, diş macunu tipi ve kullanılan diş macunu miktarı ile düzenli olarak diş hekimine muayene olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.24).

Tekrarlayan oral aft bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının, diş muayene sonucunun ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı Tablo 4.25’de sunulmuştur.

Tablo 4.25. Tekrarlayan oral aft bulunma durumuna göre laboratuvar bulgularının, diş muayene sonucunun ve ek tedavi ihtiyacının dağılımı

(n=198)	Tekrarlayan Oral Aft		p
	Yok (n=131)	Var (n=67)	
Başlangıç Yaş Grupları, n (%)			
≤5 yaş	92 (70,2)	39 (58,2)	0,230**
6-11 yaş	31 (23,7)	23 (34,3)	
≥12 yaş	8 (6,1)	5 (7,5)	
Son 6 Ay İçinde Atak Geçirme Durumu, n (%)	51 (38,9)	26 (38,8)	0,986**
Son 6 Ay İçindeki Atak Sıklığı, medyan (min-maks)	2 (1-19)	2 (1-7)	0,636*
Hastalık Aktivite Skoru, medyan (min-maks)	1 (0-5)	0 (0-6)	0,032*
AIDAI, medyan (min-maks)	0 (0-6)	0 (0-9)	0,115*
Düzenli İlaç Kullanımı (n=192), n (%)	81 (62,8)	43 (68,3)	0,457**
Ek Tedavi İhtiyacı (n=192), n (%)	14 (10,9)	6 (9,5)	0,777**
M694V Homozigot, n (%)	48 (36,6)	11 (16,4)	0,003**
Plak İndeksi, medyan (min-maks)	1,23 (0-2,25)	1,28 (0-2,17)	0,831*
Gingival İndeks, medyan (min-maks)	0,90 (0-1,81)	0,81 (0-1,62)	0,068*

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Mann-Whitney U Testii; **Pearson Ki-Kare Testi

Tekrarlayan oral aftı olanlarla olmayanlar arasında hastalık aktivite skoru ve homozigot M694V gen mutasyonu bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Tekrarlayan oral aftı olanların hastalık aktivite skoru olmayanlardan anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca tekrarlayan oral aftı olanlar içinde homozigot M694V gen mutasyonu olanların yüzdesi tekrarlayan oral aftı olmayanlardan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.25).

Hastalardan tekrarlayan oral aftı olanlarla olmayanlar arasında başlangıç yaş grupları, son 6 ay içinde atak geçirme durumu, son 6 ay içinde atak geçirenlerin atak sıklığı, AIDAI, düzenli olarak ilaç kullanma durumu, ek tedavi ihtiyacı, plak indeksi ve gingival indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.25).

Tekrarlayan oral aft bulunma durumuna göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı Tablo 4.26’da sunulmuştur.

Tablo 4.26. Tekrarlayan oral aft bulunma durumuna göre diş fırçalamayla ilgili özelliklerin ve diş hekimine başvurma durumunun dağılımı

(n=197)	Tekrarlayan Oral Aft		p**
	Yok (n=130)	Var (n=67)	
	n (%)	n (%)	
Kendine Ait Diş Fırçasına Sahip Olma			
Yok	5 (3,8)	1 (1,5)	0,666#
Var	125 (96,2)	66 (98,5)	
Diş Fırçalama Durumu			
Fırçalamıyor	12 (9,2)	3 (4,5)	0,379
Kendisi fırçalıyor	104 (80,0)	54 (80,6)	
Ebeveyniyle fırçalıyor	14 (10,8)	10 (14,9)	
Fırçalama Sıklığı			
Hiç	12 (9,2)	3 (4,5)	0,302
Ara sıra	54 (41,5)	30 (44,8)	
Günde bir kez	38 (29,2)	26 (38,8)	
Günde iki kez	24 (18,5)	8 (11,9)	
Günde üç ve daha fazla kez	2 (1,5)	0	
Fırçalama Zamanı (n=182)			
Kahvaltıdan önce	3 (2,5)	3 (4,7)	0,678
Kahvaltıdan sonra	20 (16,9)	15 (23,4)	
Öğle yemeğinden sonra	4 (3,4)	4 (6,3)	
Akşam yemeğinden sonra	19 (16,1)	8 (12,5)	
Yatmadan önce	51 (43,2)	25 (39,1)	
Diğer	21 (17,8)	9 (14,1)	
Diş Macunu Kullanımı (n=195)	117 (91,4)	61 (91,0)	0,932
Kullanılan Diş Macunu Miktarı (n=178)			
Bezelye kadar	37 (31,6)	23 (37,7)	0,320
Nohut kadar	67 (57,3)	28 (45,9)	
Hepsini dolduruyor	13 (11,1)	10 (16,4)	
Diş Macunu Tipi (n=178)			
Erişkin	95 (81,2)	46 (75,4)	0,367
Çocuk	22 (18,8)	15 (24,6)	
Diş Hekimine Gitme Durumu	21 (16,2)	9 (13,4)	0,615

n:Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; *Fisher’in Kesin Testi; **Pearson Ki-Kare Testi

Tekrarlayan oral aftı bulunanlarla bulunmayanlar arasında kendine ait diş fırçasına sahip olma durumu, diş fırçalama durumu, diş fırçalama sıklığı, diş fırçalama zamanı, diş macunu kullanma durumu, diş macunu tipi ve kullanılan diş macunu miktarı ile düzenli olarak diş hekimine muayene olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.26).

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi tüm dünya genelinde ve ülkemizde en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır. AAA hastalarının yaş gruplarına göre değerlendirilmesi üzerine literatürde çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda AAA hastalarının yaş gruplarına göre başlangıç semptomları, M694V mutasyon sıklığı ve hastalığın seyri değerlendirilmiştir. Ayrıca romatizmal hastalıklarda gerek hastalıkların kendi seyri esnasında, gerekse kullanılan ilaçların etkisiyle ağız içi lezyonları ve diş sağlığı sorunlarıyla sık karşılaşılmaktadır. AAA'ya mukoza bulguları eşlik edebilmektedir. Tekrarlayan aftöz oral ülserler en sık karşımıza çıkarıdır. Bunun ile birlikte literatürde periodontitin AAA hastalarında daha sık saptandığına yönelik ve periodontiti olan AAA hastalarında amiloidozun daha sık olduğu ve subklinik inflamasyon ile akut faz reaktanlarındaki yüksekliğin daha fazla olduğuna dair çalışmalar var. Fakat bunların hepsi erişkin hastaların dahil edildiği çalışmalardır. Çocukluk çağı AAA'lı hastalarda ağız sağlığı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda toplam 378 AAA tanılı çocuk hasta incelendi. İncelenen hastaların yaş ortalaması $11,38 \pm 4,02$, ortancası 11 (2-18) yıl olup %55,3'ü erkek, %44,7'si kızdı. Literatür ile uyumlu olarak erkek hastalar biraz daha sıktı (57,58). İncelenenlerin hastalıklarına ait semptomlarının başlangıç yaşı ortalaması $4,59 \pm 3,56$, ortancası 4 (0-17) yıl iken %69'unun başlangıç yaşı 5 ve altında, %26'sının 6-11 arasında ve %5'inin 12 ve üzerindedir. Hastaların tanı yaşı ortalaması $5,67 \pm 3,54$, ortancası 5 (0-17) yıl olup hastalık süresi ortalaması $6,87 \pm 3,83$, ortancası 6 (0-17) yıldır. 408 Türk hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada da benzer şekilde hastalık başlangıç yaş ortalaması $5,3 \pm 3,4$ yıl, tanı yaşı ortalaması $8,4 \pm 3,5$ yıl olarak saptanmıştır (59). Bizim çalışmamızda hastalık tanı yaşı literatüre göre daha küçüktü. Bu da farkındalığın daha fazla olması ile açıklanabilir.

Araştırmaya dahil edilen AAA tanılı hastaların %81,5'inde ateş, %77,5'inde karın ağrısı ve %53,2'sinde eklem ağrısı mevcuttu. Bu semptomları eklem şişliği, göğüs ağrısı, erizipel benzeri döküntü, bulantı/kusma, boğaz ağrısı, ishal, aft ve baş ağrısı izliyordu. Yine Türk hastalarda yapılan aynı çalışmada hastaların %81,9'unda ateş, %86,3'ünde karın ağrısı, %49'unda artrit veya artralji mevcuttu. Nadir olarak akut orşit, febril miyalji ve ishal bildirilmiştir (57). Bizim çalışmamızda akut orşit ve

febril miyalji ile başvuran hasta olmamakla birlikte ishal hastaların %4'ünde vardı. Amiloidozu olan AAA hastalarının dahil edildiği başka bir çalışmada hastaların %88'inde karın ağrısı, %85'inde ateş, %65'inde artrit, %37'sinde göğüs ağrısı ve %18'inde erizipel benzeri döküntü bildirilmiştir (55). Bizim çalışmamızda daha nadir semptomlar olarak, hastaların %14'ünde göğüs ağrısı, %5,3'ünde erizipel benzeri döküntü mevcuttu.

Araştırma kapsamında incelenen 378 AAA tanılı hastanın atak sıklığı ortancası 3 ay (min:0-maks:72) olup atak süresi ortancası 2 (min:0-maks:7) gündü. Hastaların AIDAI ortancası 0 (min:0-maks:14)'dı. Hastalık aktivite skoru ortalaması $1,06 \pm 1,11$, ortancası 1 (0-6)'ydı. Bu da Uluslararası AAA hastalık aktivite skoruna göre hafif hastalık ile uyumluydu. Son başvuru anlarındaki laboratuvar bulgularında akut faz reaktanları ortancaları normal sınırlardaydı. Bu durumlar hastaların birçoğunun mevcut tedavi ile hastalıklarının kontrol altında olması ile ilgili olduğu düşünüldü. AAA hastalarının %5-10'unu kolşisine dirençli grup oluşturmaktadır (48). Literatür ile uyumlu olarak bu çalışmada da hastaların %10,4'ünün ek tedaviye ihtiyacı oldu.

Çalışmadaki hastalar ilk olarak M694V homozigot mutasyon varlığı ve yüksek riskli mutasyon grubu, M694V homozigot, M680I homozigot ve M694V/M680I heterozigot mutasyonlar, ve diğer mutasyonlar olarak incelendi. %36,5'inde M694V homozigotluğu, %53,7'sinde yüksek riskli mutasyonlar vardı. Yapılan çalışmalarda da Türk AAA hastalarında MEFV geninde en sık görülen mutasyonların oranı; M694V için %51.55, M680I için %9.22, E148Q için %3.55, V726A için %2.88, M694I için %0.44 olarak belirlenmiştir (9). 190 İranlı Azeri Türk AAA hastasında en sık mutasyonların saptanması amacı ile yapılan bir çalışmada da en sık mutasyonlar sıklık sırasına göre M694V, V726A, E148Q, M680I ve M694I olarak saptanmıştır (58). Bizim çalışmamızda mutasyon sıklığı sırasıyla M694V/M694V, M694V/M680I, M694V/V726A, M694V/-, M694V/E148Q, M680I/V726A ve M680I/M680I olarak saptandı.

AAA hastalarının %60'ında hastalık başlangıcı beş yaşından önce, %90'ında 20 yaştan önce olur (20). Bu çalışmada da dahil edilen hastaların %69'unda hastalık başlangıç yaşı 5 yaştan önce saptandı. Hastalık 2 yaş ve altı çocuklarda sadece ateş ile bulgu verebilir. Çalışmamızda klinik bulgular sıklık sırasına göre ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, eklem şişliği şeklindeydi. Fakat başlangıç yaş gruplarına göre hastalar değerlendirildiğinde 5 yaş ve altında ateş ile klinik bulgu verenlerin sayısı diğer yaş

gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak belirgin fazlaydı. 2 yaş altı ve üstü AAA hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada da benzer şekilde 2 yaş altı hastalarda karın ağrısı ve eklem bulgularının daha az, ateş ile semptom verenlerin daha sık olduğu saptanmıştır (57). Küçük çocukların karın ağrısı, eklem ağrısı gibi şikayetleri sözel olarak belirtmedeki yetersizlikleri nedeni ile bu gibi semptomların gözden kaçtığı, bu yüzden tekrarlayan ateşin bu yaş grubunda dikkat çektiği düşünülmektedir.

Ayrıca riskli mutasyonlarda özellikle de M694V homozigot hastalarda hastalık başlangıç yaşı diğer hastalara göre daha erkendir. Yapılan bir çalışmada 2 allelde de mutasyonu olan hastalarda hastalığın daha erken ortaya çıktığı saptanmıştır. Özellikle M694V homozigot olan hastalarda hastalık başlangıç yaşı 4 ± 0.7 yıl, M694V/V726A olanlarda 7.6 ± 4.4 yıl, V726A/V726A 9.5 ± 5.2 yıl, M694V/E148Q 10.8 ± 5.1 yıl olarak saptanmıştır (25). Benzer başka bir çalışmada 2 allelde mutasyonu olan hastaların hastalık başlangıç yaşlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (59). Yine başka bir çalışmada M694V homozigot hastalarda hastalık başlangıç yaşı 6.4 ± 5 yıl iken homozigot olmayan hastaların hastalık başlangıç yaşı 13.6 ± 8.9 yıl olarak saptanmıştır (26). Bu yüzden M694V homozigot hastalarda hastalığın daha erken yaşta bulgu verdiği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde M694V homozigot olan hastaların %74,6'sında hastalık başlangıç yaşı 5 yaş altındaydı. Diğer taraftan riskli mutasyonlar olarak değerlendirilen homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I mutasyonu olanlarla diğer gen mutasyonu olanlar arasında başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmada homozigot M694V olan hastalarda eklem ağrısı, eklem şişliği ve erizipel benzeri cilt döküntüsü daha sık saptandı. Riskli mutasyon grubu ile diğer mutasyonları olan hastalar karşılaştırıldığında erizipel benzeri cilt döküntüsünün daha sık olduğu saptandı. Başka bir çalışmada hastaları taşıdıkları mutasyonlara göre dört gruba ,M694V için homozigot, M680I için homozigot, birleşik heterozigotlar ve M694V mutasyonu taşımayan hastalar, ayırarak fenotip genotip ilişkisini analiz etmişler, bunun sonucunda M694V için homozigot olan bireylerde, hastalığın daha erken yaşta ortaya çıktığı ve eklem bulgularının daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Bu çalışmada ateş, karın ağrısı gibi diğer klinik bulgular ve hasta grupları arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (20). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde

M694V homozigot hastalarda eklem bulguları daha sık saptandı. Birçok grup, M694V mutasyonunun hastalığın daha ciddi formu ile ilişkili ve homozigot formda M694V mutasyonu taşıyan hastaların amiloid geliştirme risklerinin yüksek olduğunu ileri sürmektedir (9,60). Fakat bizim hasta grubumuz çocukluk yaş grubunda olduğu için ve uygun tedavi uygulandığı için hiçbir hastada amiloidoz saptanmadı. O yüzden mutasyona ve yaş gruplarına göre amiloidoz açısından karşılaştırma yapılmadı.

AAA'da ataklar sırasında akut faz reaktanlarında özellikle de CRP ve SAA düzeyinde artış olur. Özellikle M694V homozigot olan hastalarda hastalık daha ciddi seyirlidir, daha sık ataklar olur ve akut faz reaktanları daha yüksek seyrederek (24). Akut faz reaktanları ile mutasyonlar arasındaki ilişkiyi göstermek amacı ile yapılan bir çalışmada ortanca CRP ve SAA düzeylerinin M694V homozigot hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Heterozigot hastalarda da sağlıklı kontrol gruplarına göre akut faz reaktanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. AAA hastalarında ayrıca ataklar arasında da akut faz reaktanlarında yükseklik olabilir. Ataklar sırasındaki yükseklik buz dağının görünen kısmı gibi de düşünülebilir ve subklinik inflamasyon amiloidoz açısından da risk oluşturmaktadır (61). Bizim çalışmamızda da homozigot M694V ve riskli (homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlar) gen mutasyonu bulunan ve bulunmayan hastalar arasında hemogloblin düzeyi, ESH ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hemogloblin düzeyi M694V homozigot ve riskli mutasyon olan hastalarda daha düşüktü. Bu durumda kronik inflamasyona bağlı gelişen anemi ile ilişkili olduğu düşünüldü. Her iki grupta da ESH ve CRP değerleri literatür ile uyumlu olarak anlamlı olarak yüksekti. Hastanemizde rutin olarak SAA düzeyi çalışılmadığı için bu açıdan karşılaştırma yapılamadı. Diğer taraftan homozigot M694V ve riskli gen mutasyonu bulunan ve bulunmayan hastalar arasında beyaz küre ve trombosit sayısı açısından bir fark saptanmadı. Ayrıca M694V homozigot hastalarda hastalık aktivite skoru ve AIDAI değeri, son 6 ay içinde atak geçirenlerin sayısı, homozigot M694V mutasyonu bulunmayanlardan anlamlı olarak yüksekti. Homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlarla diğer gen mutasyonu olanlar arasında da son 6 ay içinde atak geçirme durumu, hastalık aktivite skoru yüksek saptandı. Bu durumda M694V homozigot hastalarda ve diğer riskli mutasyonlarda

hastalığın daha ağır seyretmesi ile ilişkili olduğu düşünüldü. Düşünülenin aksine riskli mutasyonu olan grupta AIDAI değeri anlamlı olarak düşüktü.

Uygun dozda kolşisin tedavisi aldığından emin olduğumuz fakat subklinik inflamasyonu devam eden veya kolşisini tolere edemeyen hastalarda anti IL-1 tedavilere geçilmesi gerekmektedir (24). Çalışmamızdaki hastaların %10,4'ünde ek tedavi ihtiyacı oldu. Düzenli olarak ilaç kullanan hastalar içinde ek tedavi ihtiyacı olanların yüzdesi kullanmayanlardan anlamlı olarak düşüktü. Beklenenin aksine düzenli olarak ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında son 6 ay içinde atak geçirme durumu, son 6 ay içinde atak geçirenlerin atak sıklığı, AIDAI, hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, ESH ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durumda bu hasta grubunda ek biyolojik tedaviler ile hastalığın kontrol altında olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Yaş gruplarına göre hastaların ilaç uyumları değerlendirildiğinde 5 yaş ve altı hastalarda diğer yaş gruplarına göre ilaç uyumunun anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. Bu durumun bu yaş grubunda ilaçların daha çok anne ve baba kontrolünde alınması ile ilgili olduğu düşünüldü. Bazı hastalarda özellikle adölesan yaş gurunda ishal, karın ağrısı gibi ilaç yan etkilerinden dolayı ya da ömür boyu ilaç kullanılması gerektiği için tedavi uyumsuzlukları olur (48). Yapılan bir çalışmaya göre erişkin AAA hastalarında tedavi uyumsuzluğu %40 olarak değerlendirilmiştir (49). Bu yüzden hastalarda tedavi uyumunun sorgulanması gerekmektedir. Fakat tüm bunlara rağmen çalışmada yaş grupları arasında ek tedavi ihtiyacı açısından fark saptanmadı.

Hastaların %5-10'unda sadece kolşisin ile ataklar kontrol altına alınamaz ve %2-3 hastada ise özellikle gastrointestinal yan etkilerden dolayı hastalar ilacı tolere edemezler. %40 hastada ise kolşisine parsiyel bir cevap vardır (61). Özellikle M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda atakları tamamen yok etmek mümkün olmayabilir ve anti IL-1 tedavi ihtiyacı olur (24). Yapılan bir çalışmada M694V homozigot hastalarda IL-1 sekresyonunun diğer mutasyonlara göre daha fazla arttığı ve daha yüksek dozlarda kolşisin ihtiyacının veya ek tedavi ihtiyacının olduğu saptanmıştır (62). Bu çalışmada da literatür ile uyumlu şekilde M694V homozigotlarda diğer mutasyonlara göre ek tedavi ihtiyacı anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Riskli mutasyon grubunda da benzer şekilde diğer mutasyonlara göre ek tedavi ihtiyacı, son 6 ayda atak geçirme ve hastalık aktivite skoru da diğer gruba göre daha

fazla saptanmıştır. Riskli mutasyonları olan bu hastalarda kolşisin tedavisinin tek başına inflamasyonu durduramadığını düşündürmüştür.

Yapılan diş muayenelerinde hastaların 83,4'ünde süt dişi, %52,3'ünde ise kalıcı diş çürüğü saptandı. Hastaların %91,5'inde herhangi bir dişinde çürük saptandı. Türkiye 2004 çalışması kapsamında indeks yaş gruplarında toplam 7833 kişinin klinik diş muayenesi yapıldığında; 5 yaş çocuklarında çürük prevalansı %69,8, 15 yaş çocuklarda diş çürüğü %61,2'dir ve 12 yaşa benzerdir (63). Benzer başka bir çalışmada da Türk çocuklarında çürük prevalansı 5 yaşta erkek çocuklarda %73,1, 15 yaşta kız çocuklarda %59,5 saptanırken, 12 yaşta her iki cinsiyette benzer saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 5, 12 ve 15 yaşlarda diş fırçası olmayanlar %8,5-%21,2 düzeyinde saptanmıştır. Beş yaşta %22,4 olan diş fırçası olmama yüzdesi, adolesan yaşta %9,2'ye dek gerilemektedir. On beş yaşta %41 olan hiç diş hekimine gitmeyenlerin yüzdesi, azalan yaşla birlikte artarak beş yaştakilerde %82,1'e eriştiği görülmüştür. 5 yaş çocuklarının diş hekimine gitme yüzdesine %17,9 olduğu saptanmıştır. Diş fırçası olanların %38,3'ünün dişlerini günde 2-3 kez fırçaladıkları saptanmıştır (64). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak diş çürüğü görülme yüzdesi belirgin olarak daha fazlaydı. Bunun altta yatan AAA gibi kronik bir hastalık ve kronik inflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Diş çürüklerinin neden olduğu kronik inflamasyonun ve periodontal patojenlerin AAA ataklarını tetiklediği düşünülmektedir (40). Bu düşüncüyü destekler şekilde bizim çalışmamızda da son altı ay içinde atak geçirenler içinde herhangi bir diş çürüğü olanların yüzdesi son altı ay içinde atak geçirmeyenlerden anlamlı olarak yüksekti.

Kendine ait diş fırçası olanlar yaş gruplarına göre 5 yaş ve altında %90,5, 6-12 yaşlarda %98,9, 12 yaş ve üzerinde %96,5 olarak saptandı. Diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında yaşın artması ile birlikte yüzde artış olduğu görüldü ve diğer çalışmalardan fazla diş fırçasına sahip olduğu saptandı. Bunun da yıllar içerisinde ağız diş sağlığı konusundaki farkındalığın artması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Diş hekimine gitme durumları ise literatürde belirtilen değerlere göre belirgin olarak daha düşük olarak 5 yaş ve altında %4,8, 6-12 yaşta %19,8, 12 yaş ve üzerinde %12,9'du.

Herhangi bir diş çürüğü bulunan ve bulunmayanlar arasında laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında diş çürüğü bulunan hastaların ESH değeri bulunmayanlardan anlamlı olarak yüksekti, hemoglobin düzeyi, beyaz küre ve

trombosit sayısı, CRP değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Literatürdeki vaka takdimleri ile uyumlu olarak diş enfeksiyonlarında, apselerinde ve çürüğünde olduğu gibi ESH'da artış olduğu saptandı fakat daha duyarlı olduğu düşünülen CRP'de her iki grup arasında fark saptanmadı (65,66). Akut faz reaktanlarındaki yükseklik ayrıca AAA hastalarında spontan olarak nötrofillerden salınan oksidan maddeler ile de ilgili olabilir. AAA hastaları ve kontrol grubu ile yapılan başka bir çalışmada AAA hastalarında başlangıçta belirgin olarak akut faz reaktalarının ve oksidan maddelerin gingival sıvı ve serumda yüksek olduğu saptanmıştır. Periodontit tedavisi sonrasında her iki grupta da gingival sıvı ve serumdaki oksidan düzeylerde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (67). Bizim çalışmamızda benzer şekilde ESH yüksekliği saptanmak ile birlikte hastaların periodontitine müdahale edilmediği için kontrolde akut faz reaktanlarındaki değişim gösterilememiştir. Bu bulgular atakları kontrol altına alınmasına rağmen ESH yüksekliği olan hastaların periodontit açısından araştırılması gerektiğini düşündürmüştür.

Toplumumuzda periodontal hastalıklar çok sık görülmektedir fakat hastalarda belirgin bir şikayet oluşturmadıkları için genellikle gözden kaçarlar. Periodontal hastalıkların patogeneğinde lokal ve sistemik nedenler yer almaktadır. Bu etkenlerin meydana gelmesinde ise dişlerin ark üzerindeki hatalı konumlanmaları, ağız bakımı ve bu konu ile ilgili eğitim eksiklikleri, hatalı restorasyonlar, iatrojenik nedenler ile birlikte sistemik nedenlerden hamilelik, AAA gibi sistemik hastalıklar, hormonlar ve ilaç kullanımları sorumludur. Periodontal hastalıkların farkına varılması, tedavisi ve önlenmesi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar yapılmaktadır ve bu çalışmalarda da bizimde çalışmamızda kullandığımız plak indeksi ve gingival indeks gibi bazı indekslerden yararlanılmaktadır. Plak indeksinde; dişetindeki enflamasyon, enflamasyon derecesi ve cep oluşumu değerlendirilirken, gingival indekste; kabaca dişetindeki kanama değerlendirilir. Çalışmadaki hastaların plak indeksi ortancası 1,26(0-2,25) iken gingival indeks ortancası 0,87(0-1,81)'di. AAA hastalarında ve kontrol grubunda periodontal durumun değerlendirilmesine yönelik yapılan bir çalışmada AAA hastalarında plak indeksi 1.45 ± 0.5 , kontrol grubunda 1.38 ± 0.53 , gingival indeks AAA hastalarında 1.43 ± 0.39 , kontrol grubunda 1.26 ± 0.29 saptanmıştır (41). Bizim çalışmamızda PI ve GI diğer çalışmaya göre hem AAA

hastalarına hem de kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Bu durum bizim hasta grubumuzun hastalığının kontrol altında olması ve ağız bakım alışkanlıklarının daha iyi olması ile açıklanabilir. Ayrıca diğer çalışmadaki hasta grubu erişkin yaş grubu olduğu için PI ve GI değerlerinin yaştan da etkilenebileceği düşünüldü.

Yine aynı çalışmada hastalar M694V homozigot, M694V heterozigot ve M694V mutasyonu içermeyenler olarak gruplandırıldıklarında; kronik periodontit M694V homozigot hastaların %46'sında, M694V heterozigot hastaların %17,87'sinde, M694V içermeyen mutasyonu olanların %17,87'sinde ve kontrol grubunda %17,87'sinde saptanmıştır. Belirgin olarak M694V homozigot hastalarda periodontitin daha sık olduğunu saptamışlardır. M694V homozigot, M694V heterozigot, M694V mutasyonu içermeyenler ve kontrol grubu PI ve GI açısından karşılaştırıldığında PI sırası ile; 1.53 ± 0.41 , 1.45 ± 0.55 , 1.36 ± 0.55 , 1.38 ± 0.53 , GI sırası ile; 1.65 ± 0.34 , 1.35 ± 0.33 , 1.30 ± 0.41 , 1.26 ± 0.29 olarak saptanmıştır (41). Bizim çalışmamızda M694V homozigot olanlarda PI 1,22(0-2,25), GI 0,85(0-1,81) saptanırken, riskli mutasyon grubunda PI 1,22(0-2,25), GI 0,86(0-1,81) saptandı. Diğer çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda tüm mutasyon gruplarında PI ve GI daha düşük saptandı. Ayrıca farklı olarak homozigot M694V mutasyonu bulunanlar ve bulunmayan arasında plak indeksi ve gingival indeksler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Riskli mutasyon grubu ile diğer mutasyonlar karşılaştırıldığında da aynı şekilde plak indeksi ve gingival indeksler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Diş fırçalama özelliklerinde periodontit üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Bu amaçla mutasyon özellikleri ve diş fırçalama özellikleri karşılaştırıldığında hem M694V homozigot olan hastalar ile olmayan hastalar karşılaştırıldığında hem de riskli mutasyon gurubu ve diğer mutasyonlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Amiloidozu olan ve olmayan erişkin AAA hastalarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada amiloidozu olan hastalardaki plak indeksi ve gingival indeksin olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada mutasyon etkisinin kaldırılmak istendiği için bütün hastalar M694V homozigot hastalardan seçilmiştir (40). Bizim çalışmamızda amiloidozu olan hasta grubu olmadığı için böyle bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Bizim çalışmamızda homozigot M694V mutasyonu bulunanlar içinde süt dişi çürüğü ve herhangi bir diş çürüğü bulunanların yüzdesi homozigot M694V mutasyonu bulunmayanlardan anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan homozigot M694V gen mutasyonu bulunan ve bulunmayan, riskli mutasyon grubu olan ve olmayan hastalar arasında kalıcı diş çürüğü bulunma durumu, herhangi bir dil patolojisi bulunma durumu, yanak, dudak ve sert-yumuşak damak patolojilerinin ve de klinik dental anomali bulunma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Ayrıca homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlar içinde tekrarlayan aft bulunanların yüzdesi anlamlı olarak düşükken, M694V homozigot olanlar olmayan karşılaştırıldığında oral aft açısından fark saptanmadı. Literatürde AAA hastalarındaki mutasyon farklılıklarına göre mukokutanöz bulguların karşılaştırıldığı bir çalışmada da benzer şekilde M694V homozigot olan ve olmayan hastalarda oral aft görülme durumları arasında bir fark saptanmamıştır (68,69).

Oral aft genel popülasyonun ortalama %20'sinde hayatın belli bir döneminde görülebilmektedir. Ülkemizde 11.360 kişiyi içeren çalışmada, lezyon varlığı olanlar %2.7, iki yıllık hikayesi olanlar %22.8 ve toplam tekrarlayan aft prevalansı %25.5 olarak tespit edilmiştir (70). Literatürde farklı çalışmalarda prevalansın erişkinlerde %1 ile %66, çocuklarda ise %1 ile %40 arasında değiştiğine dair veriler mevcuttur (71). Tekrarlayan oral aft hastaların %33,8'inde saptandı. Türk toplumundaki tekrarlayan oral aft prevalansından biraz daha sıktı. Yapılan çalışmalarda tekrarlayan oral aftlı hastalarda oksidatif stres belirlendiğini ve oksidatif stresin etiopatogenezde rol oynayabileceğini bildirilmiştir (72). Periodontit etiopatogenezinde de hem serumda hem de gingival sıvıdaki oksidatif faktörlerin arttığı bilinmektedir. Bu yüzden periodontiti olan hastalarda yani PI ve GI indeksleri yüksek olan hastalarda oral aft olma sıklığının daha fazla olabileceği düşünülebilir fakat çalışmamızda tekrarlayan oral aftı olanlarla olmayanlar arasında plak indeksi ve gingival indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Kolşisin tedavisinin mikrotübüller üzerindeki etkisi dışında osteoblast ve osteoklast üzerinde de düzenleyici etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden kolşisin tedavisinin periodontal hasardan koruyucu olduğu düşünülmüştür. Aynı çalışmada M694V homozigotluğu dışındaki diğer kolşisin alan AAA hastalarında

periodontitin sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğu gösterilmiştir (41). Bu çalışmada bunu destekler şekilde düzenli olarak ilaç kullanan hastaların gingival indeksi kullanmayanlardan anlamlı olarak düşüktü. Fakat beklenilenin aksine plak indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Kolşisinin periodontit koruyuculuğundaki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

AAA tedavisinde kullanılan kolşisinin antiinflamatuvar etkilerinin tekrarlayan oral afta da fayda ettiği saptanmıştır. Kolşisin tedavisinin oral aftın tekrarlamasını, aftın sayı, büyüklük ve ağrısını azalttığı saptanmıştır (39). Fakat bu çalışmada düzensiz ilaç kullanımı ile oral aft sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

AAA hastalarında mutasyon farklılıkları ve ilaç kullanımı dışında da hastaya ait immun sistem özellikleri, ağız bakım özellikleri, genetik polimorfizmleri ve mikrobiotasında periodontit ve oral aft gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir (41).

Çalışmada beklenilenin aksine süt dişi ve kalıcı diş çürüğü bulunan ve bulunmayanlar arasında hastalık aktivite skoru ve AIDAI değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı şekilde herhangi bir diş çürüğü bulunan ve bulunmayanlar arasında da hastalık aktivite skoru ve AIDAI değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda prospektif olarak anket çalışması ve ağız-diş sağlığı değerlendirilmesi yapılmıştır. Fakat dosya taramasının retrospektif olarak yapılması çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Ayrıca atak özellikleri ilk başvuru anındaki atak şekilleri olmayıp genel atak özelliklerini içermektedir. SAA düzeyi hastanemizde rutin çalışılan bir tetkik olmadığı için akut faz reaktanı olarak CRP ve ESH kullanılmıştır. Bu yaş grubunda amiloidozu olan hastamız olmadığı için periodontitin amiloidoz ile ilişki hakkında yorum yapılamamıştır.

Çalışmamız çocuk yaş grubundaki AAA hastalarında ağız ve diş sağlığını, mutasyon, ilaç kullanım özellikleri, klinik özellikler, laboratuvar özellikleri ile birlikte değerlendiren kapsamlı ve ilk çalışmadır. Her yaş grubunda ve her türlü kronik hastalıkta ağız ve diş sağlığının altta yatan hastalıktan ve kullanılan ilaçlardan etkilendiği ve ağız ve diş sağlığının da altta yatan hastalığın gidişatını etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Araştırma kapsamında toplam 378 Ailevi Akdeniz ateşi(AAA) tanılı çocuk hasta incelendi. İncelenen hastaların yaş ortalaması $11,38 \pm 4,02$, ortancası 11 (2-18) yıl olup %55,3'ü erkek, %44,7'si kızdı. İncelenenlerin hastalıklarına ait semptomlarının başlangıç yaşı ortalaması $4,59 \pm 3,56$, ortancası 4 (0-17) yıl iken %69,0'sının başlangıç yaşı 5 ve altında, %26,0'mının 6-11 arasında ve %5,0'mının 12 ve üzerindedir. AAA erkeklerde kızlara göre biraz daha sık görülen ve genellikle 5 yaş öncesinde bulgu veren bir hastalıktır.
2. AAA tanılı hastaların %81,5'inde ateş, %77,5'inde karın ağrısı ve %53,2'sinde eklem ağrısı mevcuttu. Özellikle 5 yaş altında ateşin tek başına semptom olabileceği unutulmamalıdır ve tekrarlayan ateş durumlarında AAA akılda tutulmalıdır.
3. Araştırma kapsamında incelenen 378 AAA tanılı hastanın atak sıklığı ortancası 3 ay (min:0-maks:72) olup atak süresi ortancası 2 (min:0-maks:7) gündü.
4. Hastaların %36,5'inde M694V homozigotluğu mevcuttu. Bu da hastaların yaklaşık 1/3'ünde hastalığın şiddetli seyredeceğini ve amiloidoza yatkınlık olacağını göstermektedir.
5. Hastaların sadece %64,6'sının ilaçlarını düzenli kullandığı saptandı. 5 yaş ve altında olanlar içinde ilaçlarını düzenli olarak kullananların yüzdesi diğer yaş gruplarından anlamlı olarak yüksekti. Bu yüzden hastalar her kontrolünde özellikle de adolesan yaş grubunda ilaç uyumu açısından değerlendirilmelidirler.
6. Düzenli olarak ilaç kullanan hastalar içinde ek tedavi ihtiyacı olanların yüzdesi kullanmayanlardan anlamlı olarak düşüktü. Bu yüzden ek tedavilere geçilmeden önce hastaların uygun şekilde ilaç kullandıklarından emin olunmalıdır.
7. Hastaların %10,4'ünün ek tedaviye ihtiyacı oldu. Kolşisine dirençli olan bu grupta özellikle subklinik inflamasyon devam ettiği için aralıklı akut

faz reaktan kontrolü ve hastanın atak sıklığının takibi ile bu durum erken saptanarak ek biyolojik tedaviler başlanılmalıdır.

8. Süt ve kalıcı diş çürüğü bulunan ve bulunmayanlar arasında hemoglobin düzeyi, beyaz küre ve trombosit sayısı, ESH ve CRP değerleri, hastalık aktivite skoru ve AIDAI değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Herhangi bir diş çürüğü bulunan hastaların ESH değeri bulunmayanlardan anlamlı olarak yüksekti. AAA hastalarında tek başına ESH yüksekliğinde diş çürüğünün bu duruma neden olabileceği akılda tutulmalıdır.
9. Son altı ay içinde atak geçirenler içinde herhangi bir diş çürüğü olanların yüzdesi son altı ay içinde atak geçirmeyenlerden anlamlı olarak yüksekti. AAA hastalarında sadece ağız ve diş sağlığına dikkat edilerek bile atak sıklığını azaltabileceğimiz akılda tutulmalıdır.
10. Homozigot M694V mutasyonu bulunan hastaların başlangıç yaşı homozigot M694V mutasyonu bulunmayanlardan anlamlı olarak düşük iken hastalık süresi, hastalık aktivite skoru ve AIDAI değeri anlamlı olarak yüksekti. Bu durum M694V homozigot hastalıkta bulguların daha erken yaşta başlayacağını ve hastalığın ciddi seyirli olacağını düşündürmüştür.
11. Homozigot M694V mutasyonu bulunan hastalarda eklem ağrısı, eklem şişliği ve döküntüsü olanların yüzdesi homozigot M694V mutasyonu bulunmayanlardan anlamlı olarak yüksekti.
12. Homozigot M694V mutasyonu bulunan hastaların hemoglobin düzeyi bulunmayanlardan anlamlı olarak düşük iken ESH ve CRP değerleri anlamlı olarak yüksekti. Yine aynı şekilde homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanların hemoglobin düzeyi diğer gen mutasyonu olanlardan anlamlı olarak düşük iken ESH ve CRP değerleri anlamlı olarak yüksekti. Bu da inflamasyonunun bu grupta daha ağır olduğunu göstermektedir.
13. Homozigot M694V mutasyonu bulunanlar içinde ek tedavi ihtiyacı olanların yüzdesi homozigot M694V mutasyonu bulunmayanlardan anlamlı olarak yüksekti. Yine aynı şekilde homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlar içinde ek

tedavi ihtiyacı olanların yüzdesi diğer gen mutasyonu olanlardan anlamlı olarak yüksekti. Ek tedavi açısından bu grup hastalar daha yakın izlenmelidir.

14. Homozigot M694V mutasyonu bulunanlar içinde süt dişi çürüğü ve herhangi bir diş çürüğü bulunanların yüzdesi homozigot M694V mutasyonu bulunmayanlardan anlamlı olarak yüksekti. Bu grup hastalarda hem hastalıktan dolayı diş çürüğünün fazla olabileceği düşünülerek diş hekimliği ile iş birliği içerisinde çalışılmalıdır, hem de bu hastalardaki çürüğün inflamasyonu arttıracığı akılda tutulmalıdır.
15. Homozigot M694V gen mutasyonu bulunan ve bulunmayan hastalar arasında periodontiti gösteren plak indeksi ve gingival indeksler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
16. Düzenli olarak ilaç kullanan hastaların gingival indeksi kullanmayanlardan anlamlı olarak düşüktü. Dolayısıyla düzenli ilaç kullanımının periodontitten koruyucu olduğu düşünülebilir.
17. Homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlar içinde son 6 ay içinde atak geçirenlerin sayısı ve hastalık aktivite skoru yüzdesi daha fazla saptandı. Bu mutasyonları olan hastaların ciddi hastalık ve sık ataklar açısından yakın takip edilmeleri gerekmektedir.
18. Homozigot M694V, homozigot M680I ve heterozigot M694V/M680I gen mutasyonu olanlarla diğer gen mutasyonu olanlar arasında süt dişi, kalıcı diş ve herhangi bir diş çürüğü bulunma durumu, plak indeksi ve gingival indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
19. Beş yaş ve altında dişini fırçalayanların yüzdesi diğer yaş gruplarından anlamlı olarak düşüktü. Bu yaş grubunda ağız ve diş sağlığı açısından çocuklar ve aileleri daha fazla bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ozen S¹, Batu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? *Semin Immunopathol.* 2015 Jul;37(4):363-9. doi: 10.1007/s00281-015-0484-6. Epub 2015 Apr 2.
2. Neda Zadeh, MD^{1,2}, Terri Getzug, MD³, and Wayne W. Grody, MD, PhD^{1,2,4}. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: Integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genetics in Medicine* (2011) 13, 263–269; doi:10.1097/GIM.0b013e31820e27b1
3. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61(10):1447-53
4. İsmail Sarı¹, Merih Birlik¹, Timuçin Kasifoğlu Familial Mediterranean fever: An updated review *European Journal of Rheumatology* DOI: 10.5152/eurjrheum.2014.006
5. The International FMF Consortium Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever *Cell*, Vol. 90, 797–807, August 22, 1997, Copyright ©1997 by Cell Press
6. The French FMF Consortium A candidate gene for familial Mediterranean Fever *Nature Genetics* Volume 17 September 1997
7. Fatih ÖZALTIN, Seza ÖZEN Ailevi Akdeniz Ateşi. *Tıp Dergisi* 2003; 10(2): 93-97
8. Tunca, E. Ben-Chetrit Familial Mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management. *Clinical and experimental Rheumatology* 2003.
9. Banu Peynircioğlu¹, Engin Yılmaz Ailevi akdeniz ateşi hastalığının moleküler temeli *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37:223-229
10. Matthew G. Booty, BS¹, Jae Jin Chae, PhD¹, Seth L. Masters, PhD¹, Elaine F. Remmers, PhD¹, Beverly Barham, RN², Julie M. Lee, BS¹, Karyl S. Barron, MD³, Steve Holland, MD³, Daniel L. Kastner, MD, PhD¹, and Ivona Aksentijevich, Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: Where is the second hit? *Genetics and Genomics Branch, Bethesda MD Arthritis Rheum.* 2009 June ; 60(6): 1851–1861. doi:10.1002/art.24569

11. D.L. Gumucio¹ , A. Diaz² , P. Schaner¹ , N. Richards¹ , C. Babcock¹ , M. Schaller¹ , T. Cesena¹ Fire and ICE: The role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl. 26): S45-S53.
12. Schaner PE, Gumucio DL. Familial Mediterranean fever in the post-genomic era: how an ancient disease is providing new insights into inflammatory pathways. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy* 2005; 4:45-52.
13. Andrea L. Waite²., Philip Schaner¹., Neil Richards² , Banu Balci-Peynircioglu³ , Seth L. Masters⁴ , Susannah D. Brydges⁵ , Michelle Fox² , Arthur Hong² , Engin Yilmaz³ , Daniel L. Kastner⁵ , Ellis L. Reinherz⁶ , Deborah L. Gumucio² *Pyrin Modulates the Intracellular Distribution of PSTPIP1 *PLoS ONE* | www.plosone.org 1 July 2009 | Volume 4 | Issue 7 | e6147
14. Yeliz Z. Akkaya-Ulum, Banu Balci-Peynircioglu, Nuhan Purali and Engin Yilmaz. Pyrin-PSTPIP1 colocalises at the leading edge during cell migration. *Cell Biology International* ISSN 1065-6995
15. Greta Guarda,¹ Manuel Zenger,¹ Amir S. Yazdi, Kate Schroder, Isabel Ferrero,^x Philippe Menu, Aubry Tardivel, Chantal Mattmann, and Ju`rg Tschopp. Differential Expression of NLRP3 among Hematopoietic Cells *The Journal of Immunology* January 21, 2011, doi:10.4049/jimmunol.1002720
16. Haitao Guo, Justin B Callaway & Jenny P-Y Ting Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics *Nature Medicine* 21,677–687(2015)doi:10.1038/nm.3893
17. Bo-Zong Shao,[†] Zhe-Qi Xu,[†] Bin-Ze Han,[†] Ding-Feng Su, and Chong Liu *NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review *Front Pharmacol.* 2015; 6: 262. Published online 2015 Nov 5. doi: 10.3389/fphar.2015.00262
18. Alessia Omenetti¹, Sonia Carta², Laura Delfino², Alberto Martini¹, Marco Gattorno³, Anna Rubartelli² Increased NLRP3-dependent interleukin 1 β secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with *MEFV* genotype. *Ann Rheum Dis* 2014;73:462-469 doi:10.1136/annrheumdis-2012-202774

19. Monique Stoffels and Daniel L. Kastner Old dogs, New Tricks: Monogenic Autoinflammatory Disease Unleashed *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2016. 17:245-72
20. Turkish FMF Study Group* Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey Results of a Nationwide Multicenter Study *Medicine* 2005;84:1–11
21. Ruth Gershoni-Baruch*,1,3, Marwan Shinawi1, Kasinetz Leah1, Khader Badarnah1 and Riva Brik2,3 Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift *European Journal of Human Genetics* (2001) 9, 634 ± 637
22. Sönmez HE¹, Batu ED¹, Özen S¹. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res.* 2016 Mar 17;9:13-20. doi: 10.2147/JIR.S91352. eCollection 2016.
23. Kalyoncu M, Acar BC, Cakar N Are carriers for MEFV mutations “healthy”? et al. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:S120–S122.
24. Giancane G, Nienke ter H, Wulffraat N, Vastert B, et al. Evidence based recommendations for genetic diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Rheumatol.* 2014;12(Suppl 1):241.
25. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 30: 185-190
26. Marie Dewalle¹, Cécile Domingo¹, Michel Rozenbaum², Eldad Ben-Chétrit³, Daniel Cattan⁴, Alain Bernot⁵, Christiane Dross¹, Madeleine Dupont¹, Cécile Notarnicola¹, Micha Levy³, Itzhak Rosner², Jacques Demaille¹ and Isabelle Touitou¹ Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF) *European Journal of Human Genetics* (1998) 6, 95–97
27. Mordechai Shohat, MD and Gabrielle J Halpern, MB, ChB. Familial Mediterranean Fever Synonym: Recurrent Polyserositis Initial Posting: August 8, 2000.
28. Schwabe AD, Peters RS Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore).* 1974 Nov; 53(6):453-62.

29. Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb; 68(2):246-8.
30. Sefer Üstebay, Döndü Ülker Üstebay, Yunus Yılmaz Ailevi Akdeniz Ateşi Familial Mediterranean Fever *JAREM 2015; 5: 89-93*
31. Vilaseca J, Tor J, Guardia J, Bacardi R. Periodic meningitis and familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med.* 1982 Feb;142(2):378-9.
32. John O Meyerhoff, MD; Chief Editor: Herbert S Diamond, Familial Mediterranean Fever Clinical Presentation Author: MD Medscape
33. Haimov-Kochman R, Prus D, Ben-Chetrit E. Azoospermia due to testicular amyloidosis in a patient with familial Mediterranean fever. *Hum Reprod.* 2001;16:1218–20.
34. Sackesen C, Bakkaloglu A, Sekerel BE, Ozaltin F, Besbas N, Yilmaz E, Adalioglu G, Ozen S. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:187–90.
35. Bektaş M, Soykan I, Gören D, Altan M, Korkut E, Cetinkaya H, Ozden A. A rare cause of ascites: Familial Mediterranean fever. *Turk J Gastroenterol.* 2008;19:64–8.
36. Hershcovici T, Chajek-Shaul T, Hasin T, Amar S, Hiller N, Prus D, Peleg H. Familial Mediterranean fever and peritoneal malignant mesothelioma: a possible association? *Isr Med Assoc J.* 2006;8:509–11.
37. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, Aslan S, Goker B, Haznedaroglu S, Onat AM. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatol Int.* 2011;31:623–8.
38. Feld O, Yahalom G, Livneh A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: published and own experience. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26:119–33.
39. Cameron Hardy Safety and Efficacy of Colchicine in the Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis Cameron Hardy School of Physician Assistant Studies. Paper 254.

40. Cengiz MI, Bagci H, Cengiz S, Yigit S, Cengiz K Periodontal disease in patients with familial Mediterranean fever: from inflammation to amyloidosis. *J Periodont Res* 2009; 44: 354–361. 2008 The Authors. Journal compilation 2008 Blackwell Munksgaard
41. Ufuk Sezer¹ & Süleyman Ziya Şenyurt² & Eda Çetin Özdemir³ & Orhan Zengin⁴ & Kemal Üstün⁵ & Kamile Erciyas² & Bünyamin Kısacık⁴ & Ahmet Mesut Onat⁴ Relationship between periodontal destruction and gene mutations in patients with familial Mediterranean fever *Clin Rheumatol* DOI 10.1007/s10067-015-3078-8
42. Yackov Berkun and Eli M. Eisenstein. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever_ *Autoimmunity Reviews*, 2014-04-01, Volume 13, Issue 4, Pages 388-390
43. Fatos Yalcinkaya, Seza Ozen, Zeynep Birsin Özçakar, Nuray Aktay, Nilgün Cakar, Ali Düzova, Özgür kasapçopur, Atilla H. Elhan, Mesiha Ekim, Nermin Uncu, Ayşin Bakkaloğlu. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood *Rheumatology* 2009;48:395–398
44. Ozen, S. & Bilginer, Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin *Nat. Rev. Rheumatol.* 10, 135–147 (2014); published online 19 November 2013; doi:10.1038/nrrheum.2013.174
45. Mordechai Shohat, MD,^{1,2,3} and Gabrielle J. Halpern. Familial Mediterranean fever—A review *MBChB1,2 Genetics in Medicine*
46. Avi Livneh* MD Senior Researcher and Senior Physician Pnina Langevitz MD BaillieÁ re's. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever *Clinical Rheumatology* Vol. 14, No. 3, pp. 477±498, 2000
47. Seza Ozen¹, Erkan Demirkaya², Burak Erer³, Avi Livneh⁴, Eldad Ben-Chetrit⁵, Gabriella Giancane⁶, Huri Ozdogan⁷, Illana Abu⁸, Marco Gattorno⁹, Philip N Hawkins¹⁰, Sezin Yuce¹¹, Tilmann Kallinich¹², Yelda Bilginer¹³, Daniel Kastner¹⁴, Loreto Carmona¹⁵.-EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2015-208690
48. Maria Teresa R.A. Terreri a,*, Wanderley Marques Bernardo b, Claudio Arnaldo Lena, Clovis Artur Almeida da Silvaca , Cristina Medeiros Ribeiro de

- Magalhães d, Silvana B. Sacchetti e , Virgínia Paes Leme Ferrianif , Daniela Gerent Petry Piotto a, André de Souza Cavalcanti g, Ana Júlia Pantoja de Moraes h, Flavio Roberto Sztajnbocki , Sheila Knupp Feitosa de Oliveiraj , Lucia Maria Arruda Camposc , Marcia Bandeirak, Flávia Patricia Sena Teixeira Santosl , Claudia Saad Magalhães r ev b ras. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever *r eumatol . 2 0 1 6*;56(1):37–43
49. Ezgi Deniz Batu , Zehra Serap Arici , Yelda Bilginer & Seza Özen. Current therapeutic options for managing familial Mediterranean fever. *Journal Expert Opinion on Orphan Drugs* Volume 3, 2015 - Issue 9
50. David QH Wang^{1†}, Leonilde Bonfrate^{2†}, Ornella de Bari^{1,2}, Tony Y Wang^{1,3} and Piero Portincasa² * Wang et al. Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment *Genet Syndr Gene Ther* 2014, 5:5
51. Ben-Zvi, I. & Livneh, A. Chronic inflammation in FmF: markers, risk factors, outcomes and therapy *Nat. Rev. Rheumatol.* 7, 105–112 (2011); published online 9 November 2010; doi:10.1038/nrrheum.2010.181
52. Tekin Akpolat^a, Ozan Özkaya^b, Seza Özen. Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2011.10.012>
53. E Ben-Chetrit, R Backenroth Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis* 2001;60:146–149
54. Myrna Medlej-Hashim¹, Valérie Delague¹, Eliane Chouery¹, Nabihha Salem¹, Mohammed Rawashdeh², Gérard Lefranc³, Jacques Loiselet¹ and André Mégarbané*¹ Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects *BMC Medical Genetics* 2004;5:4 DOI: 10.1186/1471-2350-5-4
55. N. Çakar¹ , F. Yalçinkaya² , N. Özkaya² , M. Tekin³ , N. Akar⁴ , H. Koçak¹ , M. Misirlioglu⁴ , E. Akar⁴ , N. Tümer² Familial Mediterranean fever (FMF)-associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001; 19 (Suppl. 24): S63-S67

56. Laura M. Dember Amyloidosis-Associated Kidney Disease J Am Soc Nephrol 17: 3458 –3471, 2006. doi: 10.1681/ASN.2006050460
57. Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, Berkun Y. Familial Mediterranean Fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution. J Pediatr. 2010 Jun;156(6):985-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.010. Epub 2010 Mar 15.
58. Mohsen Esmaili, MSc, Mortaza Bonyadi, PhD, Mandana Rafeey, MD, Kazem Sakha, MD, and Mohammad Hossein Somi, MD. Common MEFV Mutation Analysis in Iranian Azeri Turkish Patients with Familial Mediterranean Fever 2008 Elsevier Inc. All rights reserved. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.08.005
59. Can Ozturk & Oya Halıcıoğlu & Işıl Coker & Nesrin Gulez & Sumer Sutçuoğlu & Neslihan Karaca & Guzide Aksu & Necil Kutukçuler Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. Clinical Rheumatology
60. Padeh S, Livneh A, Pras E, et al. Familial Mediterranean Fever in the First Two Years of Life: A Unique Phenotype of Disease in Evolution J Pediatr 156:985-989, 2010
61. Fehime Kara Eroglu, Nesrin Besbas, Rezan Topaloglu , Seza Ozen. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents Rheumatol Int DOI 10.1007/s00296-015-3293-2
62. Lidar M¹, Yonath H, Shechter N, Sikron F, Sadetzki S, Langevitz P, Livneh A, Pras E. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. Autoimmun Rev. 2012 Nov;12(1):72-6. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.025. Epub 2012 Aug 2.
63. Prof.Dr. Bahar GÜÇİZ DOĞAN, Prof.Dr. Saadet GÖKALP. Caries Status and Treatment Needs in Turkey, Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi Cilt: 32, Sayı: 2, Sayfa: 45-57, 2008
64. Prof.Dr. Saadet GÖKALP ,Prof.Dr. Bahar GÜÇİZ DOĞAN ,Doç.Dr. Meryem TEKÇİÇEK, Doç.Dr. Atilla BERBEROĞLU ,Arş.Gör. Şengül ÜNLÜER. Beş, On İki ve On Beş Yaş Çocukların Ağız Diş Sağlığı Profili, Türkiye-2004 Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi Cilt: 31, Sayı: 4, Sayfa: 3-10, 2007

65. Siminoski K. Persistent fever due to occult dental infection: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1993 Apr;16(4):550-4.
66. Sevinc A¹, Bayindir Y, But A. The knocked-out erythrocyte sedimentation rate: periodontal abscess. *Clin Lab.* 2008;54(1-2):15-8.
67. Vildan Bostanci,* Hulya Toker,* Soner Senel,† Hakan Ozdemir,* and Huseyin Aydin. Effect of Chronic Periodontitis on Serum and Gingival Crevicular Fluid Oxidant and Antioxidant Status in Patients With Familial Mediterranean Fever Before and After Periodontal Treatment *J Periodontol* • May 2014
68. Kone Paut, M. Dubuc, J. Sportouch, P. Minodier, J. M. Garnier and I. Touitou. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneous mucous features *Pediatric Rheumatology*
69. C Scully, T Hodgson, H Lachmann. Auto-inflammatory syndromes and oral health *Oral Diseases* (2008) 14, 690–699.
70. Çiçek Y, Canakçi V, Ozgöz M, et al. Prevalence and handedness correlates of recurrent aphthous stomatitis in the Turkish population. *J Public Health Dent.* 2004; 64:151-6.
71. Dr. Duygu GÜLSEREN. Rekürren aftöz stomatitin periodontal hastalıklar ve helicobakter pilori enfeksiyonu ile ilişkisi Dr. Duygu GÜLSEREN Uzmanlık Tezi
72. Bagan J, Saez G, Tormos C, Gavalda C, Sanchis JM, Bagan L, Scully C. Oxidative stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clin Oral Investig.* 2014;18: 1919-23.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 993

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 10.05.2016 SALI
Toplantı No : 2016/10
Proje No : GO 16/187 (Değerlendirme Tarihi : 05.04.2016)
Karar No : GO 16/187 - 48

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Romatoloji Ünitesi öğretim üyelerinden Prof. Dr. Yelda BİLGİNER' in sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Pelin ESIMERAY, Prof. Dr. Seza ÖZEN, Prof. Dr. Meryem TEKÇİÇEK, Dr. Ezgi Deniz BATU, Dr. Zehra Serap ARICI, Dr. Hafize Emine SÖNMEZ ve Dr. Tülin İleri KEÇELİ ile birlikte çalışacakları, GO 16/187 kayıt numaralı ve "Pediatrik AAA(Ailevi Akdeniz Ateşi) Hastalarında Yaş Gruplarına Göre Hastalığın Klinik Özelliklerinin, Aktivitesinin ve Ağız-Diş Sağlığı Durumunun Değerlendirilmesi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|---|
| 1. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | İZİNLİ
12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | İZİNLİ
13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

Ek 2 Örnek Hasta Formu**Tarih****ÖRNEK HASTA FORMU****Hasta kodu:****Hastanın adı, soyadı:****Dosya no:****Telefon no:****Adres:****Doğum tarihi:****FMF semptom başlangıç yaşı:****FMF tanı tarihi:****Hastalık süresi:****Atak şekli:**

- Ateş
- Eklem şişliği
- Eklem ağrısı
- Karın ağrısı
- Göğüs ağrısı
- Boğaz ağrısı
- Öksürük
- Bulantı - Kusma
- Ağızda yara
- İshal
- Kabızlık
- Boyunda şişlik
- Döküntü
- Baş ağrısı

Atak süresi:

Atak sıklığı:

MEFV mutasyonu:

Kullandığı ilaç:

İlaç başlanma tarihi:

İlaç dozu arttırıldı mı? **Hayır** **Evet**

Kolşisinden farklı ilaç kullanıldı mı? **Hayır** **Evet**

Son 6 ayda geçirilen atak sayısı:

Önceki atağın başlangıç tarihi:

Önceki atağın süresi:

FM bulguları:

Laboratuvar:

CBC: Hb: BK: Trb:

ESH (mm/saat): CRP (mg/dl): SAA:

AIDAI:

FMF50:

İlaç kullanımı

İlacı günde kaç doz şeklinde alıyor.....		
İlaç kim tarafından veriliyor.....		
İlaç yan etkisi oluyor mu?.....	Yok	Var ise belirtiniz
İlaç dozunu almayı unutuyor musunuz?	Hayır	Evet
İlacınızı zamanında almayı unutuyor musunuz?	Hayır	Evet
Doz atlanıyor ise nedeni nedir?		
Hastalık atak sayısı azaldığında ilaç dozunu atlıyor musunuz?	Hayır	Evet
Hastalık atak sayısı arttığında ilaç dozunu atlıyor musunuz?	Hayır	Evet
İlacınızdan fayda görmediğinizi düşünüyor musunuz?	Hayır	Evet
Her gün almanız gereken başka bir ilacınız var mı?	Hayır	Evet
İlaç saatini hatırlatma amacı ile bir yöntem kullanıyor musunuz?	Hayır	Evet
Kendinizi iyi hissettiğinizde ilaç almayı bırakıyor musunuz?	Hayır	Evet
İlaç aldığınızda kendinizi kötü hissederseniz ilaç almayı bırakır mısınız?	Hayır	Evet

Geçirilen enfeksiyonlar ve sıklıkları:

Kulak enfeksiyon sıklığı nedir?	Yılda 4 'den az	Yılda 4'den fazla ise sayısı.....	
Sinüs enfeksiyonu sıklığı nedir?	Yılda 2'den az	Yılda 2'den fazla ise sayısı.....	
Akciğer enfeksiyonu sıklığı nedir?	Yılda 2'den az	Yılda 2'den fazla ise sayısı.....	
Tekrarlayan derin doku ve organ absesi geçirme hikayesi var mı?	Yok	Var	
Ağız içinde veya deride dirençli mantar enfeksiyonu hikayesi var mı?	Yok	Var	
Damar yolu ile antibiyotik alınmasını gerektirecek enfeksiyon hikayesi var mı?	Yok	Var ise sayısı.....	
Kan kültüründe bakteri üremesi var mı?	Yok	Var	
Üst solunum enfeksiyonu sıklığı nedir?	Ayda 4'ten az	Ayda 4'ten fazla ise sayısı.....	
Boğaz kültüründe üreme var mı?	Yok	Var ise sayısı.....	Alınmadı
İshal ve/veya kusmanın sıklığı nedir?	Yok	Ayda bir	Aydan 1'den fazla
İshal ve/veya kusmanın süresi kaç gündür?	14 günden kısa	14 günden uzun	
Dışkı kültüründe üreme var mı?	Alınmadı	Yok	Var ise üreyen bakteri
İdrar yolu enfeksiyon hikayesi var mı?	Yok	Var	
İdrar kültüründe üreme oldu mu?	Alınmadı	Yok	Var ise üreyen bakteri

Diş çürüğü var mı?

a. Yok

b. Var

Diş absesi geçirme hikayesi var mı?

a. Yok

b. Var

Diş hekimi muayenesi.....

**Ek 3 Ailevi Akdeniz Ateşi (Fmf) Hastalarının Ağız Dış Sağlığı Durumlarının
Belirlenmesi Araştırması Anket Ve Muayene Formu**

Tarih: ... / ... /

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF) HASTALARININ AĞIZ DIŞ SAĞLIĞI
DURUMLARININ BELİRLENMESİ ARAŞTIRMASI ANKET VE MUAYENE FORMU**

Hasta no: ...

Doğum Tarihi: / /

Ad-soyad: ...

Cinsiyet: E() K()

TC No:

Adres:

Telefon No:

Annenin Demografik Bilgileri

1. Doğum tarihiniz nedir? (Yıl olarak belirtiniz) : 19.....

2. En son hangi okulu bitirdiniz? Okulun adını yazınız.....

1. Okur-yazar değil
2. Okuryazar
3. İlkokul
4. İlk öğretim okulu/ Ortaokul
5. Lise
6. Üniversite (yüksek okul)
7. Yüksek lisans-doktora

3. Mesleğiniz nedir? (Belirtiniz).....

4. Halen herhangi bir gelir getiren işte çalışıyor musunuz?

0. Hayır, çalışmıyorum
1. Hayır, emekliyim
2. Evet çalışıyorum (Ne iş yapıyorsunuz? Belirtiniz.....)

5. Doktor tarafından tanısı konmuş herhangi bir süreğen (kronik) hastalığınız var mı?

0. Hayır
1. Evet (Hastalıklarınızı belirtiniz?).....

6. Sürekli kullandığınız herhangi bir ilaç var mı?

0. Hayır
1. Evet (Hangi ilaçları kullanıyorsunuz?)

7. Bu çocuğa hamileliğiniz sırasında bir problem oldu mu?

(Hastahanedede yatırılma durumu / ilaç kullanımı / ateşli hastalık hikayesi / viral enfeksiyon geçirilmesi / diğer.....)

- 0. Hayır
- 1. Evet (Problem neydi, belirtiniz.)

8. Dişlerinizi fırçalıyor musunuz?

- 1. Hiç fırçalamıyorum
- 2. Günde bir kez
- 3. Günde 2 kez
- 4. Günde 3 kez veya 3 kezden daha fazla
- 5. Diğer (Belirtiniz

Babanın Demografik Bilgileri

9. Çocuğun babasının doğum tarihi nedir? (Yıl olarak belirtiniz, 19.....)

10. Çocuğun babası en son hangi okulu bitirdi?

- 1. Okur-yazar değil
- 2. Okuryazar
- 3. İlkokul
- 4. İlk öğretim okulu/Ortaokul
- 5. Lise
- 6. Üniversite(yüksek okul)
- 7. Yüksek lisans-doktora

11. Çocuğun babasının mesleği nedir? (Belirtiniz).....

12. Çocuğun babası halen herhangi bir gelir getiren işte çalışıyor mu?

- 0. Hayır, çalışmıyor
- 1. Hayır, emekli
- 2. Evet çalışıyor (Ne iş yapıyor ? Belirtiniz.....)

13. Çocuğun babasının doktor tarafından tanısı konmuş herhangi bir süreğen (kronik) hastalığı var mı?

- 0. Hayır
- 1. Evet (Hastalığı nedir? Belirtiniz)

14. Çocuğun babasının sürekli kullandığı herhangi bir ilaç var mı?

- 0. Hayır
- 1. Evet (Hangi ilaçları kullanıyor?)

15. Çocuğun babası dişlerini fırçalıyor mu?

1. Hiç fırçalamıyor
2. Günde bir kez
3. Günde 2 kez
4. Günde 3 kez veya 3 kezden daha fazla
5. Diğer (Belirtiniz).....

16. Çocuğunuzun kardeşi var mı?

0. Hayır
1. Evet (Evetse, kaç kardeşi var?

(Kardeşlerinde dişleri ile ilgili herhangi bir sorunu var mı? Belirtiniz.....)

17. Çocuğunuz **TEK BAŞINA** anne sütünü ne kadar süre aldı?

0. Hiç anne sütü almadı
1.ay aldı
2. Bilmiyorum / hatırlamıyorum

18. Çocuğunuz ne kadar süre emzirdiniz?

0. Hiç almadı
1.ay veyayaşına kadar

19. Çocuğunuz yalancı emzik kullanıyor mu / kullandı mı?

0. Hiç kullanmadı
1. Bir süre kullandı bıraktı. (Ne kadar süre kullandı? ay veyayıl)
(Kaç aylıkken emzik emmeye başladı, belirtiniz?))
2. Halen kullanıyor. (Kaç aylıkken emzik emmeye başladı, belirtiniz?))

20. Çocuğunuz biberon kullanıyor mu / kullandı mı?

0. Hiç kullanmadı
1. Bir süre kullandı bıraktı. (Ne kadar süre kullandı? ay veyayıl)
(Kaç aylıkken biberon kullanmaya başladı, belirtiniz?))

(Çocuğunuza biberon ile verdiğiniz gıdalar hangileriydi ? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz.)

- a. süt
- b. süt-şekerli
- c. süt-pekmezli
- d. meyve suyu (hangi meyve olduğunu belirtiniz.....)
- e. süt-bebe bisküvisi
- g.Diğer (belirtiniz)

2. Halen kullanıyor. (Kaç aylıkken biberon kullanmaya başladı, belirtiniz?.....
(Çocuğunuza biberon ile verdiğiniz gıdalar hangileridir? (Birden fazla seçenek
işaretleyebilirsiniz.)

- a. süt
- b. süt-şekerli
- c. süt-pekmezli
- d. meyve suyu (hangi meyve olduğunu belirtiniz.....)
- e. süt-bebe bisküvisi
- g. Diğer (belirtiniz)

21. Çocuğunuzun diş fırçası var mı?

- 0. Hayır
- 1. Evet (Kendine ait diş fırçası var)
- 2. Evet (Diğer aile bireyleri ile paylaştığı var)

22. Çocuğunuz dişlerini fırçalıyor mu ?

- 0. Hayır (Neden fırçalamıyor? Belirtiniz.....)
- 1. Evet, kendisi fırçalıyor
- 2. Evet, benim gözetimimde kendisi fırçalıyor

23. Çocuğunuz dişlerini ne sıklıkta fırçalıyor?

- 0. Hiç
- 1. Ara sıra
- 2. Günde 1 kez
- 3. Günde 2 kez
- 4. Günde 2 den fazla

24.Çocuğunuz dişlerini ne zaman fırçalıyor?

- 1. Kahvaltıdan önce
- 2. Kahvaltıdan sonra
- 3. Öğle yemeğinden sonar
- 4. Akşam yemeğinden sonar
- 5. Gece yatmadan önce
- 6. Diğer

25. Çocuğunuzun diş fırçası üzerine macun koyuyor musunuz?

- 0. Hayır
- 1. Evet (Ne kadar macun sürüyorsunuz?.....)

26.Çocuğunuz şimdiye kadar hiç diş hekimine götürdünüz mü?

- 0. Hayır

1. Evet (En son götürme nedeninizi belirtiniz.(Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)
0. Hatırlamıyorum.
1. Kontrol
2. Diş çürüğü
3. Diş ağrısı
4. Dişlerinin çıkma problemi
5. Diğer (Belirtiniz).....
- (Şimdiye kadar diş hekimine kaç kez götürdünüz ?)
0. Hatırlamıyorum
1.kez
- 2.
- 27.Çocuğunuzu düzenli olarak diş hekimine götürüyor musunuz?
0. Hayır
1. Evet (Ne sıklıkta götürüyorsunuz?.....)
- 28.Çocuğunuz gece ağzı açık uyuyor mu ?
0. Hayır
1. Evet
2. Bazen
3. Bilmiyorum
- 29.Çocuğunuzun ağız kuruluğu problemi var mı ?
0. Hayır
1. Evet
- 2.Bazen
3. Bilmiyorum
- 30.Çocuğunuzun düşme ya da çarpma sonucu kırılmış dişi var mı ?
- 0.Hayır
- 1.Evet (Hangi dişi belirtiniz.....)
- 31.Çocuğunuzun tırnak yeme alışkanlığı var mı ?
0. Hiç olmadı
1. Bir süre oldu; bıraktı (Ne zaman başladı?.....)
- (Kaç yaşında bıraktı ?.....)
- 2.Halen devam ediyor(Ne zaman başladı?.....)

32. Çocuğunuzun parmak emme alışkanlığı var mı ?

0. Hiç olmadı

1. Bir süre oldu; bıraktı. (Ne zaman başladı?.....)

(Kaç yaşında bıraktı ?.....)

2.Halen devam ediyor (Ne zaman başladı?.....)

33. Çocuğunuzun dil emme alışkanlığı var mı ?

0. Hiç olmadı

1. Bir süre oldu; bıraktı (Ne zaman başladı?.....)

(Kaç yaşında bıraktı ?.....)

2.Halen devam ediyor

34. Çocuğunuzun bu alışkanlıklar dışında başka bir alışkanlığı var mı?

0. Hayır, yok.

1. Evet, var. (Belirtiniz.....)

Ek 4. Aydınlatılmış Onam Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU (Hasta Grubu)

(Hekimin beyanı)

Çocuğunuzun hastalığı olan AAA (Ailevi Akdeniz Ateşi) hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Pediatrik AAA (ailevi Akdeniz ateşi) hastalarında yaş gruplarına göre hastalığın klinik özelliklerinin, aktivitesinin ve ağız-diş sağlığı durumunun değerlendirilmesi” dir.

Sizin çocuğunuzun da bu araştırmaya katılmasını öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, AAA hastalarında hastalık gidişi ile ağız-diş sağlığı durumunu değerlendirmektir. Ağız ve diş sağlığını etkileyen, AAA hastalığı ile ilgili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Diş hekimliği ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya çocuğunuzun katılmasını kabul ederseniz, çocuğunuz Dr. Yelda Bilginer veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edilecek ve bulgular kaydedilecek ve daha sonra Diş Hekimliği Periodontoloji Polikliniği’nde değerlendirilecektir. Sistemik muayeneleri Pediatrik Romatoloji Polikliniği’nde yapılacak ve yaklaşık 15 dakika sürecektir. Daha sonra Periodontoloji Polikliniği’nde yaklaşık 30 dakikalık ağız ve diş muayenesi yapılacaktır. Tüm bu muayeneler rutin olarak yapılan hastaya acı vermeyen işlemlerdir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse çocuğunuz bu çalışmaya alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde çocuğunuza uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Yelda Bilginer tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Romatoloji polikliniğinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum “katılımcı” olarak davet edildi.

Eğer bu araştırmaya çocuğum katılırsa hekim ile aramızda kalması gereken çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca araştırmacı tarafından çocuğum araştırma dışı tutulabilir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Yelda Bilginer'i 03123051863 (iş) veya 05326845599 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜ Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum. Ayrıca Dr. Yelda Bilginer'e ulaşamadığım durumda Dr. Pelin Esmeray'ı 03123051863 (iş) veya 05557173290 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak çocuğumun yer alması kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdımın bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı: Yelda Bilginer

Adres: Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Ünitesi
Sıhhiye/Ankara

Tel: 03123051863 (iş) veya 05326845599 (cep)

İmza:

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN VELİ-ÇOCUK RIZA FORMU

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Dr. Yelda Bilginer. AAA (Ailevi Akdeniz Ateşi) olan hastalarımızda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız senin de hastalığın olan AAA hastalığı ile ilgili olup, ağız ve diş sağlığını etkileyen faktörlerin belirlenmesidir. Araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz. Bu araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Araştırmayı ben, Dr. Yelda Bilginer ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan senin hem sistemik hem de ağız ve diş muayenesini yapacağız.

Bu araştırmanın sonuçları AAA (Ailevi Akdeniz Ateşi) olan çocuklar için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzayı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun adı, soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı, soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı: Yelda Bilginer

Adres: Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Ünitesi
Sıhhiye/Ankara

Tel: 03123051863 (iş) veya 05326845599 (cep)

İmza:

Ek 5. AIDAI formu

İsminiz:		Yaş:		Ay:		Yıl:							
Oluşturulan veya hastalıklarla ilişkili semptomlar (bugün)													
Günler	Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100,4 $^{\circ}\text{F}$)	Tüm semptomlar	Karın ağrısı	Bulantı / kusma	İshal	Baş ağrısı	Göğüs ağrısı	Ağrı tedavisi yapıldı mı?	Eklemler ağrılı veya kas ağrısı	Eklemler şişliği	Göz bulguları	Döküntü	Ağrı kesici ilaç alınması
1	0 veya 1	0 veya 1	0 veya 1	0 veya 1	0 veya 1	0 veya 1	0 veya 1	0 veya 1	0 veya 1	0 veya 1	0 veya 1	0 veya 1	0 veya 1
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													

Her satır, bir aydaki bir günü temsil etmektedir.

Lütfen günlük, tüm ayak boyunca doldurunuz ve semptomları var (1) veya yok (0) olarak derecelendiriniz.

Her ay için ayrı günlük kullanınız. Eğer ağrınız olmazsa, günlük kağıdını boş olarak geri getiriniz.

Lütfen sadece oluşturulan veya hastalıklarınıza bağlı semptomları belirtiniz.

Ek 6. Yayımlama Ve Fikri Mülkiyet Hakları Beyanı

Fakültemiz tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**
(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)
- **Tezimin/Raporumuntarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**
(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)
- **Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**
- **Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

22/12/2016

(İmza)

Öğrencinin Adı SOYADI

Pelin Esmeray

