

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS VE AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ
TANILI ÇOCUKLARDA UYKU KALİTESİ, MELATONİN VE HASTALIK
AKTİVİTESİNİN BİRBİRİYLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İpek MAVİ

TRABZON-2024

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS VE AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ
TANILI ÇOCUKLARDA UYKU KALİTESİ, MELATONİN VE HASTALIK
AKTİVİTESİNİN BİRBİRİYLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İpek MAVİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mukaddes KALYONCU

TRABZON-2024

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları eğitimim boyunca; bilgi birikimi ve deneyimlerini paylaşan, bana bugünkü klinisyenlik ve hekimlik donanımımı kazandıran saygıdeğer tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmaları süresince bana yol gösteren, bilgi, hoşgörü ve engin deneyimleri ile her zaman desteğini hissettiğim tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mukaddes Kalyoncu'ya,

Tez çalışmasında kullanılacak melatonin kitinin belirlenmesinde desteği olan sayın Doç. Dr. Irmak Baran'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, her türlü zorluğu birlikte aşarak çok güzel anılar biriktirdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, beni her zaman destekleyen ve her daim yanımda olan biricik aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İpek MAVİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS.....	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etyoloji ve Patogenez	3
2.1.4 Klinik	5
2.1.5 Laboratuvar Bulguları.....	10
2.1.6 Tanı	11
2.1.7 Sınıflama Ölçütleri.....	11
2.1.8 Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	13
2.1.9 Ayırıcı Tanı.....	15
2.1.10 Tedavi.....	16
2.2 AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ	18
2.2.1 Tanım	18
2.2.2 Epidemiyoloji.....	18
2.2.3 Genetik.....	18
2.2.4 Patogenez	19
2.2.5 Klinik Bulgular	21
2.2.6. Laboratuvar Bulguları.....	23
2.2.7 Tanı	24
2.2.8. Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Şiddet Skoru Sistemi.....	24
2.2.9. Ayırıcı Tanı.....	25
2.2.10 Eşlik eden hastalıklar	26
2.2.11 Tedavi.....	28
2.3. UYKU VE MELATONİN	30

2.3.1 Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi (Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi) ..	31
2.3.2 Kronik Hastalıklarda Uyku	32
2.3.3 Uyku ve Melatoninin Sistemik Lupus Eritematozus ile İlişkisi	32
2.3.4 Uyku, Melatonin ve Ailesel Akdeniz Ateşi.....	32
2.3.5 Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1 Çalışmanın uygulanması	36
3.2 İstatistik	36
4. BULGULAR	37
Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarının Değerlendirilmesi.....	46
Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarının Değerlendirilmesi	49
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7. EKLER.....	62
EK-1: ACR SLE sınıflama ölçütü-2019	62
EK-2: Tel-Hashomer tanı ölçütleri	63
EK-3: Livneh ölçütleri.....	64
EK-4: Yalçinkaya-Özen Ölçütleri.....	65
EK-5: Pras tarafından oluşturulan hastalık şiddet skarlama sistemi	66
EK-6: Mor tarafından oluşturulan hastalık şiddet skarlama sistemi	67
EK-7: Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	68
EK-8: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)	69
8.KAYNAKLAR.....	73

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSTAKİ SİSTEM TUTULUMUNA GÖRE BEKLENEN BULGULAR	5
TABLO 2: BİYOPSİ BULGUSUNA GÖRE LUPUS NEFRİTİ SINIFLANDIRMASI (ULUSLARARASI NEFROLOJİ BİRLİĞİ/RENAL PATOLOJİ BİRLİĞİ), GÖRÜLME SIKLIĞI VE PROGNOZU	8
TABLO 3: SLICC SLE SINIFLAMA ÖLÇÜTLERİ-2012	12
TABLO 4: HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ DEĞERLENDİRİLMESİ: SLEDAI SKORLAMASI	14
TABLO 5: SLE’DE AYIRICI TANI	15
TABLO 6: EUROFEVER/PRINTO ÖLÇÜTLERİ.....	24
TABLO 7: ISSF SKORLAMA SİSTEMİ.....	25
TABLO 8: AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SEMPTOMLARA GÖRE AYIRICI TANILAR.....	26
TABLO 9: AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ’NE EŞLİK EDİP KRONİK İNFLAMASYONLA BİRLİKTE SEYREDEN HASTALIKLAR	27
TABLO 10: AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ’NDE EŞLİK EDEN DİĞER HASTALIKLAR	27
TABLO 11: SLE, AAA VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN CİNSİYET VE YAŞLARI.....	37
TABLO 12: SLE, AAA VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN UYKU KALİTESİNE GÖRE BİRBİRİYLE KARŞILAŞTIRILMASI	38
TABLO 13: SLE, AAA VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN UYKU KALİTESİNİN CİNSİYETE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	38
TABLO 14: SLE, AAA VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN MELATONİN DEĞERLERİNİN GRUPLARA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI.....	39
TABLO 15: SLE, AAA VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN MELATONİN DEĞERLERİNİN CİNSİYETLERE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	40
TABLO 16: SLE VE AAA HASTALARINDA TANI YAŞI VE İZLEM SÜRESİ İLE MELATONİN DEĞERLERİNİN KORELASYONU.....	41
TABLO 17: SLE VE AAA HASTALARINDA UYKU KALİTESİNİN TANI YAŞLARINA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI.....	41
TABLO 18: SLE, AAA VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN KENDİ BİLDİRDİKLERİ YAŞAM KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	42
TABLO 19: SLE, AAA VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN EBEVEYNLERİ TARAFINDAN BİLDİRİLEN YAŞAM KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	43
TABLO 20: SLE, AAA VE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN UYKU KALİTESİ İLE MELATONİN DÜZEYİ, ÇOCUK VE EBEVEYN TARAFINDAN BİLDİRİLEN YAŞAM KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	44
TABLO 21: SLE TANILI HASTALARIN UYKU KALİTESİNE GÖRE MELATONİN DÜZEYİ, ÇOCUK VE EBEVEYN TARAFINDAN BİLDİRİLEN YAŞAM KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	45
TABLO 22: AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARIN UYKU KALİTESİNE GÖRE MELATONİN DÜZEYİ, ÇOCUK VE EBEVEYN TARAFINDAN BİLDİRİLEN YAŞAM KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	46
TABLO 23: SLE TANILI HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINDIĞI ANDAKİ KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ	47

TABLO 24: SLE TANILI HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINDIĞI ANDAKİ HASTALIK AKTİVİTE DURUMLARI	47
TABLO 25: SLE TANILI HASTALARIN HASTALIK AKTİVİTE DURUMLARINA GÖRE MELATONİN VE YAŞAM KALİTESİ PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	48
TABLO 26: SLE HASTALARINDA MELATONİN DÜZEYİ İLE ÇOCUK VE EBEVEYN TARAFINDAN BİLDİRİLEN YAŞAM KALİTESİNİN KORELASYONU.....	49
TABLO 27: AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ İLE HASTALIK ŞİDDETLERİ	50
TABLO 28: AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARIN HASTALIK ŞİDDETİ DURUMLARINA GÖRE MELATONİN VE YAŞAM KALİTESİ PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	51
TABLO 29: AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARINDA MELATONİN DÜZEYİ İLE ÇOCUK VE EBEVEYN TARAFINDAN BİLDİRİLEN YAŞAM KALİTESİNİN KORELASYONU	51

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: PİRİN PROTEİNİ İLE ASC ARASINDAKİ İLİŞKİ	20
---	----



KISALTMALAR

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği (*American Collage of Rheumatology*)

ANA: Antinükleer antikor

Anti-dsDNA: Anti-çift sarmal DNA

Anti-Sm: anti-Smith

ASC: CARD'lı Apoptozla İlişkili Benek Benzeri Protein (*Apoptosis-associated speck like protein with a CARD*)

BILAG: Britanya Adaları Lupus Değerlendirme Grubu İndeksi (*British Isles Lupus Assessment Group*)

C3: Kompleman 3

C4: Kompleman 4

C5a: Kompleman 5a

CAPS: Kriyopirin ile İlişkili Periyodik Sendromlar

CARD: C-terminal Kaspaz Güçlendirme Alanı (*C-terminal caspase recruitment domain*)

CH50: Total Hemolitik Kompleman

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C-reaktif Protein

ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (*Pediatric Quality of Life Inventory*)

EBV: Epstein-Barr virüs

ECLAM: Avrupa Konsensüsü Lupus Aktivite Ölçümü (*European Consensus Lupus Activity Measurements*)

EKG: elektrokardiyogram

ELISA: Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*)

EM: Elektron mikroskopi

ENA: Ekstrakte Edilebilir Nükleer Antijenler

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

EULAR: Romatizmaya Karşı Avrupa Ligi (*European League Against Rheumatism*)

HHV6: Human Herpes Virus 6

HIV: *Human immunodeficiency virüs*

IF: İmmün Floresan Mikroskopi

IFN: İnterferon

Ig: İmmünogloblin

IM: Işık mikroskopi

IL: İnterlökin

ISSF: Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Ciddiyet Puanı (*International Severity Score for FMF*)

MKE: Mevalonat kinaz eksikliği

NET: Nötrofillerin Hücre Dışı Tuzak Yapıları

NF-κB: Nükleer faktör kappa B

NREM: Hızlı Olmayan Göz Hareketleri (*Non- REM-non-rapid eye movement*)

Ort: Ortalama

ÖTP: Ölçek toplam puanı

PFAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit

PRINTO: Pediatrik Romatoloji Uluslararası Araştırmalar Organizasyonu (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*)

PUKİ: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi

PYD: Pirin bölgesi

REM: Hızlı Göz Hareketleri (*rapid eye movement*)

SAA: Serum amiloid A

SLAM-R: Revize Edilmiş Sistemik Lupus Aktivite Ölçümü (*Systemic Lupus Activity Measure, Revised*)

SLICC: Uluslararası Sistemik Lupus Klinikleri İş Birliği (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*)

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SLEDAI: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*)

SS: Standart sapma

TNF-α: Tümör nekroz faktörü alfa

TRAPS: Tümör nekrozis faktör alfa reseptörüyle ilişkili periyodik sendrom

ÖZET

Amaç: Sistemik lupus eritematozus (SLE) kronik, multisistemik ve otoimmün bir hastalıktır. Uyku ile ilgili sorunlar kronik hastalığı olanlarda yaşam kalitesini bozarak hastalık alevlenmesine neden olabilmektedir. Çalışmamızda SLE hastalarında melatonin düzeyinin uyku kalitesi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma etik kurul onayı alınarak Aralık 2022 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi. KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı'nda izlemi yapılan SLE tanısı olan 12 yaşından büyük 30 hasta alındı. Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) hastalık kontrol grubu olarak seçilmiş olup yaş ve cinsiyet uyumlu 30 hasta alındı. Sağlıklı kontrol grubuna da yaş ve cinsiyet uyumlu 30 çocuk alındı. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) anketi hastaya, Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) ise hem hastaya hem ebeveyne uygulandı. İdrarda melatonin düzeyi ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: SLE hastalarının ortalama tanı yaşı 11,6 yıl olup hastaların %50'si erkek idi. PUKİ'ye göre değerlendirildiğinde SLE ve AAA grubunun her ikisinde %63,3 oranında kötü uyku kalitesi saptandı. Hasta gruplarının uyku kalitesi sağlıklı kontrol grubuna göre (%0) daha kötü idi ($p<0001$). Çalışmamızda SLE, AAA ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama idrar melatonin düzeyleri (sırasıyla 108,2, 107,6 ve 112,4 ng/ml) birbirlerine benzerdi. Cinsiyete göre melatonin düzeyleri yönünden gruplar arasında fark yoktu. Hasta gruplarının tanı yaşı ve hastalık izlem süresi ile melatonin düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmadı. SLE, AAA ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama ÇİYKÖ puanına (sırasıyla 73,3, 71,1 ve 85,2) göre değerlendirildiğinde hasta gruplarının yaşam kalitesi sağlıklı kontrol grubundan daha düşük idi (sırasıyla $p=0,002$; $p<0,0001$). Hem SLE hem de AAA hastalarında kötü uyku kalitesinin, melatonin düzeyini ya da yaşam kalitesini etkilemediği görüldü ($p>0,05$). SLE hastalarının aktivite skorları SLEDAI'ye göre değerlendirildiğinde %46,7'sinde aktivite gözlenmemiş olup %33,3'ünde hafif aktivite ve %20'sinde orta aktivite görüldü. Yüksek ve çok yüksek aktivitesi olan hasta yoktu. SLE hastalarında hastalık aktivitesi olmayanların melatonin düzeyi ortalaması 122,7, hafif aktivitesi olanların 96,2 ve orta aktiviteye sahip olanların ise 96,8 idi. AAA hastalarının hastalık şiddeti için ISSF'ye bakıldığında %93,3'ü hafif şiddette ve %6,7'si ise orta şiddette hastalık

olarak değerdendirildi. Ciddi şiddette hastalığı olan yoktu. Hastalık şiddeti hafif olanların melatonin düzeyi ortalaması 106,2 ng/ml ve orta şiddetli olanların 127,2 ng/ml idi. Hem SLE’de hem de AAA’da hastalık aktivitesinin, melatonin düzeyleri ve yaşam kalitesi üzerine herhangi bir etkisi saptanmadı.

Sonuç ve Öneriler: Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız SLE ve AAA hastalarında uyku ve yaşam kalitesi, hastalık aktivitesi ve melatoninin birbiri ile olan ilişkisinin değerdendirildiği ilk araştırmadır. SLE hastaları sağlıklı kontrollerden daha kötü uyku kalitesine ve daha düşük yaşam kalitesine sahip olmakla birlikte melatonin düzeyleriyle arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. SLE hastalarının ortalama melatonin düzeyleri kontrollerle benzer düzeydeydi. SLE’de hastalık aktivitesinin melatonin düzeyleri ya da yaşam kalitesi üzerinde herhangi bir etkisi görülmemekle birlikte melatonin düzeyleri ile yaşam kalitesi arasında da herhangi bir ilişki yoktu. Hasta grubunda yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesinin olmamasının tüm bu sonuçları etkilediğini düşünmekteyiz. Daha fazla sayıda ve aktivitesi yüksek hastaların katıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: sistemik lupus eritematozus, ailesel Akdeniz Ateşi, melatonin, uyku

ABSTRACT

Objectives: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, multisystemic and autoimmune disease. Sleep-related problems can disrupt the quality of life in people with chronic diseases and cause disease exacerbations. In our study, we aimed to investigate the relationship of melatonin level with sleep quality and disease activity in SLE patients.

Methods: This study was conducted between December 2022 and December 2023, with ethics committee approval. 30 patients over the age of 12 with a diagnosis of SLE who were followed up in the Pediatric Rheumatology Division of the KTU Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, were included. Familial Mediterranean fever (FMF) was selected as the disease control group, and 30 age- and gender-matched patients were included. 30 age- and gender-matched children were included in the healthy control group. The Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) questionnaire was administered to the patient, and the Children's Quality of Life Scale (PedsQL) was administered to both the patient and the parent. Urinary melatonin level was measured by ELISA method.

Results: The average age at diagnosis of SLE patients was 11.6 years and 50% of the patients were male. When evaluated according to PSQI, poor sleep quality was detected in 63.3% of both SLE and FMF groups. The sleep quality of the patient groups was worse than the healthy control group (0%) ($p<0.0001$). In our study, the mean urinary melatonin levels of the SLE, FMF and healthy control groups (108.2, 107.6 and 112.4 ng/ml, respectively) were similar to each other. There was no difference between the groups in terms of melatonin levels according to gender. There was no correlation between the age at diagnosis and duration of disease follow-up and melatonin levels of the patient groups. When evaluated according to the average PedsQL score of the SLE, FMF and healthy control groups (73.3, 71.1 and 85.2, respectively), the quality of life of the patient groups was lower than the healthy control group ($p=0.002$; $p<0.0001$, respectively). It was observed that poor sleep quality did not affect melatonin levels or quality of life in both SLE and FMF patients ($p>0.05$). When the activity scores of SLE patients were evaluated according to

SLEDAI, no activity was observed in 46.7%, mild activity was observed in 33.3% and moderate activity was observed in 20%. There were no patients with high or very high activity. Among SLE patients, the average melatonin level of those without disease activity was 122.7, of those with mild activity was 96.2, and of those with moderate activity was 96.8. When evaluating ISSF for the disease severity of FMF patients, 93.3% were evaluated as mild disease and 6.7% as moderate disease. There was no one with severe disease. The average melatonin level of those with mild disease severity was 106.2 ng/ml and of those with moderate disease severity was 127.2 ng/ml. No effect of disease activity on melatonin levels and quality of life was detected in both SLE and FMF.

Conclusion: To our knowledge, our study is the first to evaluate the relationship between sleep and quality of life, disease activity and melatonin in SLE patients. Although SLE patients had worse sleep quality and lower quality of life than healthy controls, there was no relationship with melatonin levels. Mean melatonin levels of SLE patients were similar to controls. Although disease activity did not have any effect on melatonin levels or quality of life in SLE, there was no relationship between melatonin levels and quality of life. We think that the absence of high and very high disease activity in the patient group affects all these results. A larger study with patients with high activity requires.

Key words: systemic lupus erythematosus, familial Mediterranean fever, melatonin, sleep

1. GİRİŞ

Çocukluk çağı başlangıçlı sistemik lupus eritematozus (SLE), birçok organ ve sistemi etkileyebilen, yaşam kalitesini ve süresini azaltabilen, kronik seyirli, inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Hemen hemen tüm organ ve sistemleri tutabilmekle birlikte sıklıkla cilt, böbrek, akciğer, eklem, sinir sistemi ve seröz membranlar etkilenmektedir [1]. İnsidansı 100.000 çocukta 0,36 ile 2,5 arasında olup prevalansı 100.000'de 1,9-34,1'dir [2]. Patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir [3]. Hastalığın başlangıcında ateş, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluk gibi konstitüsyonel belirtiler görülür. Yorgunluğun etiyolojisinde düşük fiziksel aktivite, uyku kalitesinde bozulma, obezite, depresyon gibi duygu durum bozukluğu, kognitif disfonksiyon, fibromiyalji ve D vitamini yetersizliği gibi faktörler rol oynamaktadır [4].

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) genetik geçişin gösterildiği en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır. Hastalık yineleyen ateş atakları, karın ağrısı, artrit ve erizipel benzeri eritem ile karakterizedir [5]. Endemik ülkelerde AAA görülme prevalansı 1/500-1/1000 arasında değişmektedir [6]. En sık Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde görülmekte olup ülkemizde prevalansı 9,3/10.000 olarak bildirilmiştir. AAA hastalarında stres aracılı sempatoadrenal sistem aktivasyonunun inflamazom aktivasyonu ve atakların tetiklenmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir[7]. Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada hastalarda uyku kalitesinin etkilendiği belirlenmiş ve kötü uyku kalitesiyle atak sayısı, ataklardaki inflamatuvar belirteçlerin düzeyi ve yorgunluk arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [8].

Uyku, sirkadiyen ritim ve nöroendokrin süreçler gibi fizyolojik aktivitelerin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır[9]. Uykunun antioksidan, antiinflamatuvar, hepatoprotektif, kardiyoprotektif ve nöroprotektif olduğu gösterilmiştir [10]. Erişkinlerde yapılan birçok çalışmada hastalık aktivitesi ve yorgunluk arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur [11][12]. Tench ve ark.'larının [12] 515 erişkin SLE hastası ile yaptığı bir çalışmada yorgunluk ile uyku kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir.

Melatonin epifiz bezinde triptofandan sentezlenir. Retina, deri, kemik iliği ve gastrointestinal sistem gibi vücudun diğer organları da melatonin salgılar. Melatonin

salgısı, suprakiazmatik çekirdek tarafından düzenlenir. Sentezi ve salgılanması karanlıkta artar, ışııkta azalır. Melatonin üretimi, ışııkın retinal algılanmasından ve epifiz bezini kontrol eden suprakiazmatik çekirdek içindeki nöronların endojen ritminden etkilenir [9].

Otoimmün hastalıklar, bağışıklık sisteminin uygunsuz aktivasyonu ile karakterize edilen, bağışıklık sisteminin proinflamatuvar tarafa kaymasına, otoantikor üretimine ve doku hasarına neden olan hastalıklardır. Melatoninin hem spesifik olmayan bağışıklıkta hem de spesifik bağışıklıkta önemli görevleri bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda SLE ve AAA'nın da içinde bulunduğu farklı otoimmün hastalıkların patogeneğinde melatoninin rol oynadığı düşünülmektedir [13][14].

Bu çalışmada SLE tanılı çocuklarda melatonin düzeyinin uyku kalitesi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık ve hastalık kontrol grubu olarak SLE'ye göre daha az hastalık aktivitesi olan AAA tanılı hastalar seçildi. Çalışmamız bildiğimiz kadarı ile SLE ve AAA tanılı çocuk hastalarda melatoninin değerlendirildiğı ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

2.1.1 Tanım

Sistemik lupus eritematozus immün kompleks oluşumu ve otoantikor üretiminde artış ile giden; kan damarları ve bağ dokusunun inflamasyonu ile karakterize; kronik, epizodik, multisistemik ve otoimmün bir hastalıktır [15]. Hastalığın klinik belirtileri hastalığın ortaya çıkışı ve ilerleyişi açısından oldukça değişkendir [16].

2.1.2 Epidemiyoloji

Pediyatrik SLE hastaları tüm SLE hastalarının %10-20'sini oluşturmaktadır. Hastalık genellikle 20-40 yaş arasında başlamaktadır. Başlangıç yaşı kadınlarda erkeklere göre daha düşük olup ülkeler ve ırklar arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Ortalama görülme yaşı 12 iken 5 yaş altında nadir görülmektedir. Cinsiyet dağılımına göre değerlendirildiğinde prepubertal dönemde kadın/erkek oranı 4,5-5:1 olup adolesan dönemde bu oran artmaktadır (9-10:1) ve bu farklılık ergenlikteki hormonal değişime bağlanmaktadır [17].

Sistemik lupus eritematozus insidansı, Pineles ve ark.'nın 2011'de yayınladığı derlemede 100.000'de 0,36-2,5 olarak bildirilmiş olup bu çalışma Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya ırkının verilerini içermektedir. İspanya ve Hawaii popülasyonunda yapılan başka çalışmalar sonucunda prevalans 100.000'de 1,89-25,7 olarak bulunmuş olup sonuçlardaki farklılık verilerin toplanması ve etnik köken ile ilgilidir [17].

2.1.3 Etyoloji ve Patogenez

Sistemik lupus eritematozusun etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir [18].

2.1.3.1 Genetik Faktörler

Monozigot ikizlerde görülen yüksek konkordans, aynı aile bireylerinde görülme sıklığında ve birinci derece akrabalarda rölatif riskte artış olması hastalığın genetik temellerle ilişkili bir hastalık olduğunu düşündürmektedir [15]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda polimorfizm gösteren ve SLE yatkınlığını artıran 30-40 gen bölgesi tanımlanmıştır [19]. B hücre aktivasyonunu, proliferasyonunu, farklılaşmasını ve immünglobulin salgısını uyaran, monosit ve dendritik hücre

fonksiyonlarını inhibe eden bir sitokin olan interlökin-10'un SLE'li hastalarda arttığı gösterilmiştir [20].

2.1.3.2 Hormonal Faktörler

Sistemik lupus eritematozusta görülen kadın cinsiyet baskınlığının doğurganlık çağında artması, hormonal faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir. [21]. SLE'li hastalarda folikül uyarıcı hormon, luteinizan hormon ve prolaktin düzeylerinin yüksek; androjen düzeylerinin ise düşük olduğu gösterilmiştir [22] .

2.1.3.3 İmmünolojik Faktörler

Self toleransın bozulması SLE'nin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar. Etkilenen hastalar kendi antijenlerine artık tolerans göstermez ve sonuçta otoimmün bir yanıt gelişir. Kendi antijenine karşı gelişen doğuştan ve adaptif immün yanıtlar, otoantikor üretimine neden olup immün komplekslerin dokularda birikmesi, kompleman aktivasyonuna, nötrofil, monosit ve lenfositlerin birikimine yol açar [23].

Adaptif immün yanıtta başlıca görevli olan B lenfosit otoantikor üretiminde, otoantijen sunumunda ve otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonunda rol oynamaktadır. T lenfosit, T hücrelerinin alt grupları tarafından salgılanan sitokinlerde ve hücre sinyal iletiminde rol oynamasının yanı sıra aynı zamanda inflamatuvar bölgelerde B hücrelerinin ve dendritik hücrelerin toplanmasına ve aktivasyonuna da neden olur [24].

Son yıllarda nötrofillerin hücre dışı tuzak yapıları (NET'ler)'nin otoimmün hastalıklara neden olduğu bulunmuştur. NET'ler, aktive olan nötrofillerin zarından çıkıntı yapan nükleer ve granül yapılardan oluşan lifli ağlardır. Bunların görevi, patojeni enfeksiyon bölgesinde fiziksel olarak çevrelemek, yayılmasını engellemek, yapısında bulunan histonlar, granüler enzimler (mieloperoksidaz ve elastaz) ve bazı sitoplazmik proteinler (katepsin ve laktoferrin) ile patojen üzerine antibakteriyel etki sağlamak ve patojenin virülansını azaltmak olduğu belirlenmiştir. NET aşırı oluşumu ve yıkılmasındaki dengesizlik SLE patogenezinde rol oynamaktadır [25][26].

Tip I interferon (IFN), SLE patogenezinde rol oynamakta olup tip I IFN yolundaki fonksiyon kazanımı, genetik varyantları hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Tip I IFN üzerindeki poligenik ve monogenik etkilerin SLE hastalarının çoğunda yüksek IFN için karmaşık bir genetik temeli desteklediği

belirtilmiş olup hastalık öncesi dönemde SLE ile ilişkili otoantikorlar ve yüksek tip I IFN görülmektedir. SLE'li ve tip I IFN imzası olan hastalarda hastalık daha aktif seyretmektedir [27].

2.1.3.4 Çevresel Faktörler

Sistemik lupus eritematozusun çevresel faktörlerden etkilendiği bilinmekte olup özellikle ultraviyole-B ışını ile hem kutanöz hem de sistemik alevlenme olduğu gösterilmiştir. Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirus, parvovirus B19, human T-hücreli lösemi virüsü tip 1 ve HIV virüsü SLE oluşumuna neden olabilen enfeksiyon etkenlerindendir [28]. Prokainamid, hidralazin, izoniazid, klorpromazin, metildopa, D-penisilamin, minosiklin, kinidin, Anti-TNF-alfa ve IFN-alfa gibi ilaçların SLE oluşumuna neden olabileceği bildirilmektedir [29].

2.1.4 Klinik

Sistemik lupus eritematozus sıklıkla akut başlangıç gösterir ve ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar ile başvururlar. Cilt, kas iskelet sistemi ve renal sistem SLE'de en sık tutulan sistemler olup başlangıç bulguları sıklıkla hematolojik (%72), mukokutanöz (%70), kas iskelet (%64), renal semptomlar (%50) ve ateş (%58)'tir. Multisistemik tutulum daha karakteristik olmasına rağmen başlangıçta tek bir sistem etkilenebilir. Tablo 1'de SLE vakalarındaki organ tutulumları ile birlikte yaygın klinik bulgular gösterilmiştir [30].

Tablo 1: Sistemik lupus eritematozusta sistem tutulumuna göre beklenen bulgular

Konstitüsyonel bulgular	Ateş, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık
Mukokutanöz tutulum	Kelebek tarzı döküntü, fotosensitivite, alopesi, mukozal ülserler, periungual eritem
Kas-iskelet sistemi	Poliartralji, artrit, sabah tutukluğu, tenosinovit, miyozit
Renal tutulum	Glomerülonefrit, nefrotik sendrom, hipertansiyon
Nörolojik sistem	Nöbet, psikoz, bilişsel fonksiyon kaybı, kore, serebrovasküler olay, psödotümör serebri
Kardiyak sistem	Perikardit ve eşlik eden efüzyon, göğüs ağrısı, Libman-Sacks Endokarditi
Pulmoner tutulum	Plörit, pnömoni, pulmoner kanama, enfeksiyon
Gastrointestinal sistem	Karın ağrısı, peritonit, kolit, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma
Retiküloendotelial sistem	Hepatomegali, splenomegali, yaygın lenfadenopati
Vasküler sistem	Raynaud Fenomeni, tromboz, livedo retikülaris
Oküler sistem	Papilödem, retinopati

2.1.4.1 Konstitüsyonel Bulgular

Hastalar halsizlik, iştahsızlık, ateş ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlarla başvurabilir ve genellikle bu semptomlar aktif hastalığa eşlik eder. Yüksek ateşe düşük beyaz küre eşlik etmesi hastalık aktivasyonunu öncelikli olarak düşündürmelidir. Kilo kaybı genellikle iştahsızlık ya da ilaç yan etkilerinden dolayı olmaktadır [31].

2.1.4.2 Mukokutanöz tutulum

Mukokutanöz lezyonlar spesifik ve nonspesifik olarak ikiye ayrılır. Spesifik cilt lezyonları lezyonun karakteristiğine göre akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Malar rash yüzde, yanak ve burun kökünde ultraviyole ışığına hassas, kelebek tarzında eritemli bir lezyon olup akut kutanöz lupus eritematozusun en tipik döküntüsüdür. Nazolabial oluk korunur. Genellikle güneşle karşılaştıktan 1-2 gün sonra ortaya çıkar, günler ve haftalar sürer. Subakut kutanöz lupus eritematozus lezyonları anüler ve psöriatik/papüloskuamöz lezyonlardır. Genelde yüzde ve üst ekstremitelerde olup skar bırakmadan iyileşir. Kronik lezyonlar ise diskoid lupus eritematozus olarak adlandırılır. Lokalize ya da yaygın şekildedir. Genelde yüz, kulak ve saçlı deri yerleşimlidir. Diskoid lezyonlar çeşitli büyüklüklerde olup atrofi, skar ve pigmentasyon değişikliği ile iyileşir[32][33].

Nonspesifik cilt lezyonları olarak kutanöz vaskülit, fotosensitivite, oral ve nazal ülserler, alopesi, livedo retikularis ve Raynaud Fenomeni sayılabilir. Fotosensitivite yüz, ekstremit ve boyun gibi güneş gören yerlerdeki lezyonların güneş ile daha belirgin hale gelmesidir. Kutanöz vaskülit yüzde, ayak tabanı ve avuç içinde peteşi ya da ele gelen purpura olarak görülür. Oral ve nazal ülserler genelde çok sayıda olup yanak mukozası, sert damak, dudak ve nazal septuma yerleşirler. Alopesi diffüz ya da yamalı tarzda olabilir, hastalığın remisyon döneminde skar bırakmadan iyileşir. Livedo retikularis daha çok alt ekstremitelerde görülen eritemli ve siyanotik renk değişikliğidir. Raynaud Fenomeni ise genellikle soğukla tetiklenen el ve ayak parmaklarında görülen solukluk, siyanoz ve hiperemi ile giden renk değişikliğidir [34].

2.1.4.3 Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Sistemik lupus eritematozusta hastaların %95'inde kas iskelet sistemi bulguları görülmekte olup bunlar en sık artralji ve artrittir. Artrit simetrik ve poliartiküler tipte olup genellikle küçük eklemleri etkiler ve deformite bırakmadan iyileşir. Artrite

genelde sabah tutukluluğu eşlik eder. Jaccoud artropatisi, tekrarlayan artrit atakları sonrasında ortaya çıkabilen, kronik, eroziv olmayan, geri dönüşlü bir eklem hastalığıdır ve genellikle SLE ile ilişkilidir. Miyalji ve kas güçsüzlüğü de hastalarda görülmekte olan diğer bulgulardandır [35].

2.1.4.4 Hematolojik Tutulum

Anemi, trombositopeni ve lökopeni hastaların %50-75'inde görülür. Kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi ve otoimmün hemolitik anemi sık görülmekte olup SLE'de en sık görülen anemi kronik hastalık anemisidir. Periferik yaymada genellikle normokrom normositer eritrositler görülür. Demir eksikliği anemisi adolesan yaş grubundaki kızlarda daha sık görülmekte olup bunun nedenleri olarak artan vücut kitlesine rağmen demir depolarının artmaması, demirden fakir beslenmek, menarştan sonraki ilk 1 yılda sık ya da ağır menstrüasyon periyotları nedeniyle ciddi demir kaybının olması ve kullanılan non-steroid anti-inflamatuvarlar ve glukokortikoidlerin gastrointestinal kan kaybına neden olması olarak sıralanabilir. Otoimmün hemolitik anemi hastaların %10'unda bildirilmiştir; ancak hastalarda hemoliz olmadan da Coombs testi pozitifliği görülebilmektedir [36][37][38].

Ciddi trombositopeni Amerikan Romatoloji Derneği (*American Collage of Rheumatology-ACR*) kılavuzlarına göre trombosit sayısının 100.000/ μ L'nin altında olmasıdır. Trombositopeninin en sık görülen klinik bulguları özellikle ekstremitelerde görülen peteşi, purpura ve ekimozlardır. Ek olarak yenidoğanlarda anneden geçen antikorlar ile ilişkili olarak trombositopeni gelişebilir. SLE ile ilişkili diğer trombositopeni nedenleri arasında immün trombositopeni ve trombotik trombositopenik purpura sayılabilir [38][39].

Lökopeni ACR kılavuzlarına göre beyaz küre sayısının <4000/ μ L olması iken lenfopeni ise lenfosit sayısının <1500/ μ L olmasıdır. Lenfosit sayısındaki düşme granülosit sayısında yüzdelik artış ile birlikte görülür; ancak nötropeni, SLE'de sık görülen bir durum değildir [40].

2.1.4.5 Renal Tutulum

Böbrekler SLE'de en sık etkilenen organlar olup renal tutulum, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. SLE tanılı çocuk hastalarda erişkinlere göre daha sık renal tutulum görülmektedir (%50-75) [41].

Sistemik lupus eritematozus esas olarak glomerülü etkilemekte olup renal tutulumun başlangıç bulguları minimal proteinüri ve mikroskobik hematüriden nefrotik düzeyde proteinüriye, ciddi hipertansiyona, periferik ödem ve akut renal yetmezliğe kadar değişebilmektedir. ACR ölçütlerine göre renal tutulum; günde 0,5 gramın üzerinde ya da tam idrar tetkikinde 3 pozitif proteinüri olması, idrar sedimentinde her alanda 5 ve üzerinde hücresel elemanların (eritrosit, lökosit) ve silendirlerin (granüler, tübüler, karışık) görülmesi şeklinde tanımlanmıştır [31].

Renal biyopsi; lupus nefritinin sınıflandırılmasını, hastalığın seyrini, renal tutulumun derecesini ve hastalığın aktivitesini değerlendirmek açısından önemlidir. Yeni başlayan hematüri ya da proteinüri, proteinüri miktarında artma, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon varlığı renal biyopsi endikasyonlarıdır. Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği tarafından 2003'te düzenlenen biyopsi bulgularına göre sınıflama Tablo 2'de gösterilmiştir [42].

Tablo 2: Biyopsi bulgusuna göre lupus nefriti sınıflandırması (Uluslararası Nefroloji Birliği/Renal Patoloji Birliği), görülme sıklığı ve prognozu

Sınıflama	Sıklık	Biyopsi Bulguları
Sınıf I: Minimal mezengial lupus nefriti	<%5	IM, IF, EM mikroskopilerinde histopatolojik bulgular normal, klinik bulgu yok, prognozu çok iyidir.
Sınıf II: Mezengial proliferatif lupus nefriti	%19-27	IF ya da EM'de mezengiumda immün birikimler ya da hiperselülarite gözlenir. Klinik bulgu yoktur ya da minimal proteinüri/hematüri olabilir. Kompleman düzeyleri azalmış olabilir, prognozu iyidir.
Sınıf III: Fokal proliferatif lupus nefriti	%15-24	Mezengium ve kapillerde immün birikimler, hiperselülarite ya da skleroz görülebilir. Klinik olarak değişen derecelerde hematüri, proteinüri ve aktif idrar sedimi gözlenir, orta derece prognoza sahiptir.
Sınıf IV: Diffüz proliferatif lupus nefriti (segmental/global)	%40-50	İmmün birikimler, skleroz ya da kresent vardır. Klinik olarak aktif idrar sedimi, nefrotik düzeye varan proteinüri, azotemi ve hipertansiyon olur. Kompleman düzeyleri düşüktür. Kötü prognoza sahip olmakla birlikte immünsupresif tedavi ile yanıt alınabilir.
Sınıf V: Membranöz lupus nefriti	%10-20	Epimembranöz ve intramembranöz immün birikimler, bazal membran kalınlaşması ve mezengial hiperselülarite görülür. Klinik olarak hafiften nefrotik düzeye kadar değişen proteinüri gözükür. Kompleman düzeyi normal. Serum lipit düzeyleri artmıştır. Prognoz iyi olmakla birlikte nefrotik sendrom gelişirse prognoz kötüdür.
Sınıf VI: İleri derecede skleroze lupus nefriti	<%5	Glomerüloskleroz vardır, inflamasyon görülmez. Kronik böbrek yetmezliği kliniği vardır.

Aktif lezyonlar: Endokapiller hiperselülarite, kresentler (sellüler), fibrinoid nekroz, subendotelyal depozitler
Kronik lezyonlar: Glomerüler skleroz, kresentler (fibrozis)
Diffüz: Glomerüllerin > %50'si etkilenmiş
Fokal: Glomerüllerin < %50'si etkilenmiş
Global: Bir glomerülün > %50'si etkilenmiş
Segmental: Bir glomerülün < %50'si etkilenmiş

IM: Işık mikroskopi, IF: İmmün floresan mikroskopi, EM: Elektron mikroskopi

2.1.4.6 Solunum Sistemi Tutulumu

Pulmoner tutulum sık (%25-75) olup en sık tutulum şekli genellikle bilateral görülen plörittir. Bu hastalarda sıklıkla solunumsal semptomlar ve göğüs ağrısı görülmektedir. İntersitisyel pnömoni, enfeksiyöz pnömoni, pulmoner hemoraji, pulmoner hipertansiyon ve pnömotoraks SLE’de görülen diğer tutulum şekilleridir [43].

2.1.4.7 Kardiyak Tutulum

Perikardit SLE’de en sık görülen kardiyak tutulum olup miyokardit, kapak hastalığı ve koroner arter hastalığı gibi kardiyak anormallikler de görülmektedir. Kardiyak hastalık prevalansı %12-54 arasında değişmekle birlikte genellikle asemptomatik seyretmektedir[44].

Perikardite akut, keskin, anterior göğüs ağrısı ve nefes darlığı eşlik etmekte olup fizik incelemede ateş, taşikardi ve takipne sık olarak görülür. Elektrokardiyogramda ST-T dalgası değişiklikleri ve ekokardiyogramda değişen derecelerde perikardiyal sıvı görülür[45].

Perikardiyal efüzyonlar, kalp tamponuna neden oluncaya kadar belirti vermeyebilir; ancak fizik incelemede derinden gelen kalp sesleri, pulsus paradoksus, hepatomegali ve juguler venöz dolgunluk efüzyon bulgusu olabilir. Kardiyak tamponad çocuklarda nadiren görülmesine rağmen hastalığın başlangıç belirtisi de olabilir [46].

Granül, vejetatif lezyonlar tipik olarak Libman-Sacks endokarditi olan hastalarda kapakçıkların yüzeyleri ya da kenarlarında bulunmakla birlikte korda tendinea, papiller kaslar ve atriyal ya da ventriküler duvarlarda da bulunabilirler[44].

2.1.4.8 Nöropsikiyatrik Tutulum

Nöropsikiyatrik lupus; santral, periferik ve otonomik sinir sistemini tutan nörolojik ve psikiyatrik sendromları içerir. Genellikle tanıdan sonraki ilk yılda

başlayan merkezi sinir sistemi tutulumu baş ağrısı, duygu durum bozuklukları, yeni başlayan nöbetler, psikoz, serebrovasküler hastalık ve kore ile kendini gösterebilir [47]. Tipik lupus baş ağrısı; nonspesifik, şiddetli, fonksiyonel durumu etkileyen, süreklilik gösteren ve narkotik analjeziklere yanıt vermeyen karakterde olup aktif hastalığın göstergesi olabilir. Baş ağrısından sonra en sık görülen bulgu kognitif disfonksiyondur. Düşünme ve anlatımda güçlük, konfüzyon, yorgunluk ve bellek bozukluğu ile kendini göstermekle birlikte klinik genellikle siliktir. Yeni bir nörolojik semptom ile başvuran SLE hastası dikkatle incelemeye alınmalıdır [48]. Nörolojik semptom varlığında tanı için manyetik rezonans görüntüleme, manyetik rezonans anjiyografi/venografi ve elektroensefalografiden yararlanılmaktadır [31]. Nöropsikiyatrik bulgularla gelen lupus hastasında akut ya da kronik enfeksiyonlar, primer psikiyatrik hastalık, malignite, travma ve metabolik hastalıklar dışlanmalıdır [49].

2.1.4.9 Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal tutulum SLE'li çocukların yaklaşık %20'sinde görülür [50]. Asit, pankreatit ve komplikasyonlardan ya da enfeksiyondan kaynaklanan ağrı belirtileri görülmektedir ve özellikle pankreatit morbiditede artışa neden olmaktadır. Hafif hepatit hastalık başlangıcında sık görülen bir bulgu olup hepatosplenomegali eşlik etmesine rağmen genellikle asemptomatiktir [51].

2.1.5 Laboratuvar Bulguları

Anemi, lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni SLE'nin sık görülen bulguları arasındadır. Anemi; kronik hastalık, üremi, Coombs pozitif/negatif hemolitik anemi, ilaçlar ya da gastrointestinal sistemden olan kan kaybına bağlı olabilir. Lökopeni, immünsupresif tedavi ya da enfeksiyonlara sekonder olabilmekle birlikte otoimmün lökopeni aktif hastalığı gösterir. Trombositopeni izole ya da sistemik hastalığın belirtisi olarak görülebilir. İlaç ve enfeksiyonlar trombositopeni etiyolojisi yönünden dışlanmalıdır [52].

Böbrek tutulumu, SLE'li pediatrik hastaların %50-75'inde görülür. Başlangıç bulguları minimal proteinüri ve mikroskobik hematüri olup nefrotik düzeyde proteinüri ve akut renal yetmezliğe kadar değişebilmektedir [31].

Antinükleer antikor (ANA) %95'den fazla hastada pozitif saptanmakla birlikte SLE dışında çoğu romatolojik hastalıkta, enfeksiyon hastalıklarında, malign tümörlerde, ilaç kullanımında ve ailesinde otoimmün hastalık olanlarda da pozitif olabilir. Ayrıca sağlıklı çocukların %5-18'inde ANA pozitifliği gösterilmiştir. Anti-çift sarmal DNA (Anti-dsDNA) hastalığın tanısında ve aktivite takibinde önemlidir ve anti-dsDNA antikorlarının varlığı renal tutulum ve prognoz açısından yol göstericidir. Ekstrakte edilebilir nükleer antijenlere (ENA) karşı antikorlar (anti-Sm (anti-Smith), anti-Ro/SSA, anti-La/SSB ve antiribonukleoprotein) içinde SLE'ye özgüllüğü yüksek olanlardan birisi de anti-Sm olup pozitifliği ACR sınıflandırma ölçütleri arasında yer almaktadır. Anti-Ro/SSA, anti-La/SSB antikorlar neonatal lupus ve subakut kutanöz lupus ile ilişkilidir fakat SLE'ye özgül olmayıp toplum genelinde %15 oranında pozitif saptanabilir. Anti-histon antikorları ilaç ilişkili lupus hastaları ile, anti-ribosomal P antikorları ise nöropsikiyatrik tutulumla ilişkili olduğu belirlenmiştir [53].

Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) genel inflamasyon göstergesi için iyi bir belirteçtir; ancak yüksek hastalık aktivitesine rağmen C-reaktif protein (CRP) normal sınırlar içinde kalabilmektedir [54]. CRP yüksekliğinde serozit ya da enfeksiyon mutlaka düşünülmelidir. Serum kompleman düzeylerinin ölçümü de SLE tanısında ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli olup hastalık aktivitesi arttıkça kompleman düzeyleri düşer [53].

2.1.6 Tanı

Sistemik lupus eritematozus tanısı genellikle alternatif tanıları dışladıktan sonra klinik kuşkuya dayanır. Tanıda yol gösterici olarak çeşitli sınıflama ölçütleri oluşturulmuştur. Kesin tanı için gerekli olan tüm bulgular çocuğun ilk fizik incelemesinde görülmeyebilir. Zaman içinde diğer bulgular da ortaya çıkarak hasta tanı alabilmektedir. Bu nedenle lupus ön tanısı olan hastaların yakın izlemi oldukça önemlidir [55].

2.1.7 Sınıflama Ölçütleri

Sistemik lupus eritematozus sınıflama ölçütleri 1971'de ACR tarafından belirlenmiş olup 1982'de, 1997'de ve 2019'da revize edilmiştir. En güncel tanı ölçütleri 2012 yılında yayınlanan Uluslararası Sistemik Lupus Klinikleri İş Birliği (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics-SLICC*) sınıflama ölçütleri ve 2019 yılında güncellenen ACR sınıflama ölçütleridir. SLICC'e göre ölçütler kendi

içinde klinik ve immünolojik ölçütler olarak iki gruba ayrılmakta ve SLE tanısı için en az bir klinik ve bir immünolojik ölçüt olması koşuluyla dört ölçütün olması ya da böbrek biyopsisi ile kanıtlanmış lupus nefriti ile birlikte ANA ya da anti-dsDNA pozitifliğinin bulunması gerekmektedir (Tablo 3) [55][56]. 2019 ACR sınıflamasında giriş ölçütü olarak ANA pozitifliği kullanılmakta olup hastalık bulguları 2-10 arasında puanlandırılıp 10 ve üzeri puan alan hastalara SLE tanısı konur [57] (Ek-1).

Tablo 3: SLICC SLE Sınıflama Ölçütleri-2012

KLİNİK ÖLÇÜTLER	
1. Akut kutanöz lupus	Malar döküntü Büllöz lupus Toksik epidermal nekrolizis (SLE varyantı) Makülopapüler lupus döküntüsü Fotosensitif lupus döküntüsü (dermatomiyozitin yokluğunda) Subakut kutanöz lupus
2. Kronik kutanöz lupus	Klasik diskoid döküntü • Lokalize (boyundan yukarı) • Yaygın (boynun yukarısı ve aşağısı) Hipertrofik (verrüköz) lupus Lupus panniküliti Mukozal lupus Lupus eritematozus tumidus Diskoid lupus/ liken plan <i>overlap</i>
3. Oral/nazal ülserler	Vaskülit, Behçet Hastalığı, enfeksiyon (herpes virüs), inflamatuvar barsak hastalığı, reaktif artrit ve asitli yiyecekler gibi nedenlerin yokluğunda
4. Alopesi (skar bırakmayan)	Alopesi areata, ilaçlar, demir eksikliği ve androjenik alopesi yokluğunda
5. Sinovit	İki ya da daha çok eklemi içeren şişlik/efüzyon Ya da ≥ 30 dk sabah tutukluğunun eşlik ettiği iki ya da daha çok eklemdede hassasiyet
6. Serözit	• En az 1 gün süren tipik plörezi ya da plevral efüzyon ya da plevral sürtünme • En az 1 gün süren tipik perikardiyal ağrı ya da perikardiyal efüzyon ya da perikardiyal sürtünme ya da EKG’de perikardit bulgusu (enfeksiyon, üremi ve Dressler Sendromu gibi nedenlerin yokluğunda)
7. Renal	500 mg/24 sa değerini temsil eden idrar protein/kreatinin oranı (ya da 24 saatlik idrarda protein) ya da eritrosit silendirleri
8. Nörolojik	Nöbet Psikoz Mononöritis multipleks (primer vaskülit gibi bilinen diğer nedenlerin yokluğunda) Periferik/kranial nöropati (primer vaskülit, enfeksiyon ve diyabetes mellitus gibi bilinen nedenlerin yokluğunda)

	Miyelit Akut konfüzyonel durum (üremi, ilaçlar, toksik/metabolik nedenlerin yokluğunda)
9. Hemolitik anemi	
10. Lökopeni ya da Lenfopeni	En az bir kez $<4.000/\text{mm}^3$ (Felty Sendromu, ilaçlar, portal hipertansiyon gibi diğer nedenlerin yokluğunda) En az bir kez $<1.000/\text{mm}^3$ (kortikosteroidler, ilaçlar, enfeksiyon gibi diğer nedenlerin yokluğunda)
11. Trombositopeni	En az bir kez $<100.000/\text{mm}^3$ (ilaçlar, portal hipertansiyon ve trombotik trombositopenik purpura gibi diğer nedenlerin yokluğunda)
İMMÜNOLOJİK ÖLÇÜTLER	
1. ANA	Laboratuvarın referans değerinin üzerinde
2. Anti-dsDNA	Laboratuvarın referans değerinin üzerinde (ELISA ile çalışıldı ise iki kat üzerinde olmalı)
3. Anti-Sm	
4. Antifosfolipid antikor	Aşağıdakilerden herhangi biri: Lupus antikoagülanı pozitifliği Yalancı-pozitif RPR Orta/yüksek titrede antikardiyolipin antikor (IgA, IgG ya da IgM) Anti beta 2 glikoprotein 1 pozitifliği (IgA, IgG ya da IgM)
5. Kompleman düşüklüğü	Düşük C3, Düşük C4, Düşük CH50
6. Direkt Coombs testi pozitifliği	Hemolitik anemi yokluğunda
- En az biri klinik ve biri de laboratuvar ölçüt olmak üzere dört ölçüt gereklidir. - ANA ya da anti-dsDNA varlığında biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefriti bulguları tanı koydurucu kabul edilmiştir.	

SLICC: Uluslararası sistemik lupus klinikleri iş birliği, SLE: Sistemik lupus eritematozus, EKG: Elektrokardiyogram, ANA: Anti-nükleer antikor, Anti-dsDNA: Anti-çift sarmallı DNA, ELISA: Enzim bağlı immünosorbent deneyi, Anti-Sm: Anti-Smith, Ig: İmmünoglobulin, C3: Kompleman 3, C4: Kompleman 4, CH50: Total hemolitik kompleman

2.1.8 Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Sistemik lupus eritematozus çok farklı klinik bulgularla ortaya çıkabildiği için hastalar sistematik bir şekilde değerlendirilerek kontrollerinde tedavi uyumları ve koruyucu önlemler sorgulanmalıdır. Tam kan sayımı, idrar tetkiki, protein atılımı, ESH, CRP ve ilaç toksisitesine göre ek tetkikler istenmelidir. Hastalık aktivitesinin belirlenmesi tedaviyi yönlendirmede önemli bir değerlendirme olup çocuklarda hastalığın oluşturduğu hasarın oldukça önemli bir göstergesidir [58]. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-SLEDAI*), Avrupa Konsensüsü Lupus Aktivite Ölçümü (*European Consensus Lupus Activity Measurements-ECLAM*), Revize Edilmiş Sistemik Lupus Aktivite Ölçümü (*Systemic*

Lupus Activity Measure, Revised-SLAM-R) ve Britanya Adaları Lupus Değerlendirme Grubu İndeksi (*British Isles Lupus Assessment Group-BILAG*) gibi aktivite indeksleri geliştirilmiş olup bunlar içinde SLEDAI indeksinin çocuklarda kullanımı daha sık ve uygulanabilirliği daha kolaydır (Tablo 4).

Tablo 4: Hastalık Aktivite İndeksi Değerlendirilmesi: SLEDAI Skorlaması

Puan	Bulgu	Tanımlama
8	Nöbet	Yeni başlangıçlı. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı nedenler dışlanacak.
8	Psikoz	Gerçeği değerlendirme yetisinde normal aktivitelerini devam ettiremeyecek kadar ciddi bozulma olmasıdır. Halüsinasyonlar, tutarsız davranışlar, düşünce içeriğinde gerileme olması, mantıksız düşünceler, tuhaf, organize olamayan, katatonik davranışları kapsamaktadır. Üremi ve ilaçlara bağlı nedenler dışlanacak.
8	Organik beyin sendromu	Bilinç değişiklikleri. Bozulmuş oryantasyon, hafıza ya da diğer entelektüel fonksiyonlar. Dikkat dağınıklığını da içerecek şekilde bilinç bulanıklıkları, çevreye karşı duyarsızlık bu kapsamda değerlendirilmelidir. Bunlara ek olarak aşağıdaki bulgulardan en az ikisi bulunmalıdır: Algı bozukluğu, tutarsız konuşma, insomnia ya da gün içinde sürekli uyuklama hali, artmış ya da azalmış psikomotor aktivite. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı nedenler dışlanacak.
8	Görme bozuklukları	SLE'nin retinal değişiklikleri. Sitoid cisimler, retinal hemorajiler, seröz eksudalar ya da koroidlerde hemoraji ya da optik nöriti içermektedir. Hipertansiyon, enfeksiyon ya da ilaçlar gibi nedenler dışlanacak.
8	Kranial sinir tutulumu	Kranial sinirleri de içerecek şekilde yeni gelişen motor ve duysal nöropati
8	Lupus baş ağrısı	Ciddi persistan baş ağrısı: Migrenöz bir ağrı olabilir fakat kesinlikle narkotik analjeziklere yanıtızdır.
8	Serebrovasküler olay	Yeni gelişen serebrovasküler olay. Arterioskleroz dışlanacak.
8	Vaskülit	Ülserasyon, gangren, hassas parmak nodülleri, periungual infarkt, splinter hemorajiler ya da vaskülitin biyopsi ya da anjiyogram ile kanıtlanması
4	Artrit	İkiden fazla eklemden ağrı ve inflamasyon bulgularının olması (hassasiyet, şişlik ya da efüzyon)
4	Miyozit	Kreatinin fosfokinaz/aldolazda yükselme ile proksimal kas ağrısı/güçsüzlüğü ya da EMG değişiklikleri ya da biyopside miyozit varlığı
4	Üriner silendirler	Granüler ya da eritrosit silendirleri
4	Hematüri	Büyük büyütme altında >5 eritrosit görülmesi. Taş ya da enfeksiyöz nedenler dışlanacak.
4	Proteinüri	>0,5 g/gün. Yeni gelişen ya da bir öncekine göre 0,5 g/gün artış olması
4	Piyüri	Büyük büyütme altında >5 lökosit görülmesi. Enfeksiyöz nedenler dışlanacak.

2	Yeni döküntü	Yeni gelişen ya da inflamatuvar tipte döküntünün yinelenmesi
2	Alopesi	Yeni gelişen ya da anormal, bölgesel ya da yaygın saç kaybının yinelenmesi
2	Mukozal ülserler	Yeni gelişen ya da oral/nazal ülserasyonların yinelenmesi
2	Plörezi	Plevral efüzyonla birlikte plöretik göğüs ağrısı ya da plevral kalınlaşma
2	Perikardit	Perikardiyal ağrı ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı: frotman, efüzyon ya da EKG doğrulaması
2	Düşük kompleman	CH50, C3 ve C4 değerlerinin normalin altında olması
2	Anti-dsDNA artışı	Farr değerlendirilmesiyle >%25 bağlanma ya da testi yapan laboratuvarın normalinin üst sınırında olması
1	Ateş	>38 °C (enfeksiyöz nedenler dışlanacak)
1	Trombositopeni	<100.000 trombosit/mm ³
1	Lökopeni	<3.000 lökosit/mm ³ (İlaca bağlı nedenler dışlanacak)
SLEDAI indeksinde aktivite skoru; aktivite yok (SLEDAI=0), hafif aktivite (SLEDAI 1–5), orta aktivite (SLEDAI 6–10), yüksek aktivite (SLEDAI 11–19), çok yüksek aktivite (SLEDAI ≥20) olarak belirlenmiştir. SLEDAI skorunda 3 puan yükselme alevlenme, 3 puan azalma düzelme, 1–3 puan değişiklik persistan aktif hastalık, 0 puan ise remisyon olarak tanımlanmıştır [59].		

SLEDAI: Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi, SLE: Sistemik lupus eritematozus, EMG: Elektromiyogram, EKG: Elektrokardiyografi, Anti-dsDNA: Anti-çift sarmal DNA

2.1.9 Ayırıcı Tanı

Çok farklı klinik bulgularla ortaya çıkabilen SLE'nin geniş bir yelpazede ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken pek çok hastalık bulunmaktadır (Tablo 5) [60].

Tablo 5: SLE'de ayırıcı tanı

Enfeksiyöz • Viral • Bakteriyel • Diğer	CMV, EBV, Parvovirus B19, HIV, HHV6 Sepsis (streptokok, salmonella), brucella, leptospira Q ateşi (<i>Coxiella</i>), tüberküloz, Lyme hastalığı, toksoplazmozis
Malignite	Lösemi, lenfoma, nöroblastom, Langerhans hücreli histiyositoz
Otoimmün/inflamatuvar durumlar	Antifosfolipid sendromu, juvenil idiyopatik artrit, juvenil dermatomiyozit, Sjögren Sendromu, miks konnektif doku hastalığı, sistemik vaskülitler, Crohn Hastalığı, sarkoidoz, immün yetmezlik sendromları, hemolitik üremik sendrom
Diğer nedenler	Kronik yaygın ağrı sendromu

SLE: Sistemik lupus eritematozus, CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Epstein-Barr virüs, HIV: *Human immunodeficiency virus*, HHV6: *Human herpes virus 6*

2.1.10 Tedavi

Çocuk hastalarda SLE tedavi algoritmasını belirlemek zordur ve genelde klinisyen tecrübesine ve merkezin yaklaşımına göre değişmektedir. Belli başlı tedavi prensipleri olsa da hastalığın aktivitesi ve organ tutulumuna göre tedavinin belirlenmesinde bireysel tedavi uygulamalarının daha akılcı olduğu kaçınılmaz bir gerçektir [61].

Öncelikle hastalara aşırı fiziksel ve psikolojik stresten kaçınma, güneşten korunma, güneş kremi kullanılması, uygun egzersiz ve yeterli istirahat yapılmasının önemi detaylıca anlatılmalıdır [61].

Tedavide kullanılan ilaçlar ve endikasyonları aşağıda sıralanmıştır:

- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar: Kas-iskelet sistemi yakınmalarını tedavi etmek amacıyla verilmekte olup miyalji, artralji ya da artrit bulguları bu tedaviye iyi yanıt vermektedir [62].
- Hidroksiklorokin/Klorokin: Tedavideki amacı remisyonu sağlamak olan bu ilaç, SLE hastalarının hemen hemen hepsinde kullanılmakta olup hafif kliniği olan hastalarda non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte verildiğinde kortikosteroid verilmeden tedavi etme olanağı sağlar. SLE'nin en önemli morbidite nedeni olan aterosklerozun da önlenmesinde etkilidir. En önemli toksisitesi oküler birikim olduğu ve geç dönemde geri dönüşümsüz hasar oluşturma riski olması nedeniyle hastalara 6 ayda bir rutin göz kontrolü önerilmektedir [62].
- Glukokortikoidler: Tedavi temelini oluşturan bu ilaçların doz ve süresi, hastalığın ciddiyetine ve tedaviye yanıtına göre planlanmakta olup bununla ilgili ortak bir kılavuz bulunmamaktadır [63]. Oral tedavilerde genelde klinik duruma göre güneşirı doz alımı (0,25-0,75 mg/kg/gün, günde tek doz prednizolon) yan etkilerden korunma amaçlı önerilmekte olup ciddi organ tutulumları (sınıf 3-4 lupus nefriti ve nöropsikiyatrik tutulum) ve makrofaj aktivasyon sendromunda bolus steroid tedavisi (10-30 mg/kg/gün (maksimum 1 gr/gün)) tercih edilmektedir. Bolus steroid verilmeden önce mutlaka hastanın kan basıncı, kan şekeri ve lipid profili gibi parametreler bakılmalıdır [64].

- İmmüsupresif ajanlar: Sınıf III ve IV SLE nefriti ya da nöropsikiyatrik tutulumu olan ve daha hafif hastalık aktivitesi olup kortikosteroid bağımlı hastalarda steroidin yan etkilerinden kaçınmak amacıyla kullanılmaktadır. Azatiopurin uzun yıllardır kullanılan bir ajan olduğu için diğer ikinci basamak ajanlara (metotreksat hariç) göre güvenlik, maliyet ve doz ayarlaması yönünden daha avantajlı durumdadır. Siklofosamid, yaygın toksisite ve yan etkileri olmasına karşın tedavide yaygın olarak kullanılan, hatta proliferatif lupus nefritinde ilk tercih edilen ajandır. Mikofenolat mofetilin pediatrik hastalarda kullanım deneyimi sınırlı olmakla birlikte yetişkinlerde yapılan meta-analizlerde proliferatif hastalarda remisyon indüksiyonunda intravenöz siklofosfamide eşdeğer ya da üstün olduğu gösterilmiştir. Fakat meta-analizlerde proliferatif lupus nefritinin tedavisinde azatiopurin ve mikofenolat mofetilin birbirine herhangi bir üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir. Metotreksat, dirençli SLE artriti ve cilt tutulumlarının tedavisinde steroid koruyucu ajan olarak kullanılmaktadır. Siklosporin, membranöz nefrit, makrofaj aktivasyon sendromu ve agresif seyirli cilt tutulumu olan hastaların tedavisinde kullanılmalıdır [62].
- Biyolojik tedaviler, tedaviye dirençli hastalarda kullanılmakta olup 3. basamak ilaçlar olarak adlandırılmaktadır. Başlıca kullanılan ajanlar intravenöz immünglobulinler, plazmaferez ve monoklonal antikorlardır (başlıca anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimab) [65].

Otolog kemik iliği nakli erişkin ve pediatrik SLE hastalarında birçok merkez tarafından uygulanmakta olup erişkin hastalarda allojenik kemik iliği nakli ve mezenkimal kök hücre naklinin başarılı olduğunu gösteren çalışmalar olsa da, çocuk hastalarda yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır [61].

2.2 AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

2.2.1 Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) genetik geçişin gösterildiği otoinflamatuvar hastalıklar içinde en sık görülen; yineleyen ateş atakları, karın ağrısı, artrit ve erizipel benzeri eritem ile karakterize bir hastalıktır [5]. Hastalığın uzun dönemde morbidite ve mortaliteye neden olabilecek en ciddi komplikasyonu amiloidozdur [66].

2.2.2 Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz Ateşi tüm dünyada görülmekle birlikte özellikle Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler gibi etnik gruplarda görülme sıklığı daha yüksektir. [67]. Endemik ülkelerde AAA görülme prevalansı bölgesel farklılıklarla birlikte genel olarak 1/1000 olarak bildirilmiş olup ülkemizde prevalansı 9,3/10.000'dir [68]. Türk AAA çalışma grubu Türkiye'deki hastaların %70'inin Doğu Anadolu ve Karadeniz Bölgesi'nden, %24'ünün İç Anadolu'dan köken aldığını bildirmiştir. Akraba evliliğinin fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski yüksektir. Taşıyıcılık sıklığı Türklerde 1/5, Askenazi olmayan Yahudilerde 1/5-1/10, Ermenilerde 1/7 olarak bildirilmiştir [69].

2.2.3 Genetik

Ailesel Akdeniz Ateşi büyük oranda otozomal resesif geçiş göstermektedir. Hastalıktan sorumlu genin, Fransız AAA Konsorsiyumu ve Uluslararası AAA Konsorsiyumu tarafından 1997 yılında 16. kromozomun kısa kolunda olduğu bildirilmiştir [70]. MEFV (MEditerranean FeVer) geni on eksondan ve 781 aminoasitten oluşmaktadır ve Uluslararası AAA Konsorsiyumu tarafından “pirin” (Latince pyrexia: ateş düzenleyen protein), Fransız AAA Konsorsiyumu tarafından “marenostin” (Latince marenostrium: bizim deniz) olarak tanımlanan proteini kodlamaktadır. “Pirin/marenostin” proteininin inflamasyon kontrolünde “supresör-otoregülatör” olarak görev aldığı düşünülmekte olup bu protein özellikle fibroblastlarda, myeloid serinin sitoplazmasında ve dentritik hücrelerde bulunmaktadır [71].

Pirin proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyonların %85'i ekzon 10 ve ekzon 2'de yer almaktadır. En sık rastlanan 5 mutasyondan ekzon 10 üzerinde olanlar M694V, V726A, M680I ve M694I olup ekzon 2 üzerinde yer alan E148Q'dur. Askenazi olmayan Yahudilerde ve Türklerde M694V mutasyonunun; Ermenilerde

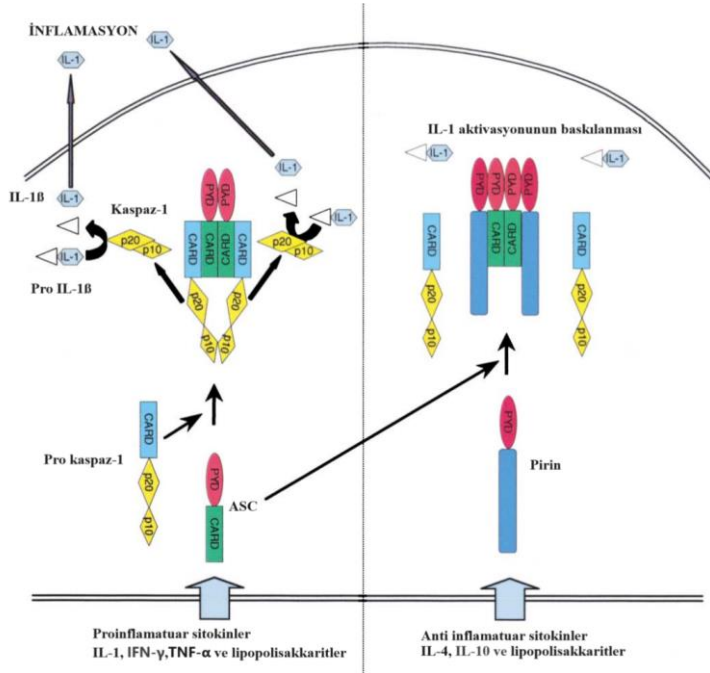
M680I mutasyonunun; Askenazi ve Irak Yahudilerinde V726A mutasyonunun; Araplarda ise M694I mutasyonunun sık olduğu gösterilmiştir. Mutasyonlar hastaların çoğunda genellikle homozigot ya da bileşik heterozigot (2 alelde farklı 2 mutasyon taşıyan) olarak sonuçlanmakla birlikte %20 hastada AAA kliniği olup heterozigot ya da bilinen herhangi bir mutasyon gösterilememektedir. Bu da genetik incelemenin tanıdaki yerini kısıtlamaktadır [72].

2.2.4 Patogenez

Pirin proteini yukarıda da belirtildiği gibi nötrofil, eozinofil, monosit ve dentritik hücrelerde gösterilmiş olup nötrofil aktivasyonunu baskılayarak inflamasyonu inhibe etmektedir. MEFV genindeki herhangi bir mutasyon bu proteinin antiinflamatuvar görevini engellemekte ve sonuçta abartılı inflamasyon olmaktadır. Sinovyum, periton ve ciltte bulunan fibroblastlarda da MEFV geni eksprese edilmekte ve böylece IL-1 β ve forbol miristat asetat ile ekspresyonu artmaktadır. Bu durum AAA'daki sinovyal, serozal ve cilt tutulum bulgularını açıklamaktadır [73].

Pirin inflamatuvar inhibisyon sürecinin RhoA fosforilasyonuna bağlı olduğu gösterilmiş olup RhoA, pirini fosforile eden protein kinaz 1 ve 2'yi aktive eder. Fosforile pirin, pirin inflamasyonunu önleyen düzenleyici proteinlere bağlanır. Bakteriler tarafından üretilen toksinler RhoA'yı inaktive edebilir ve protein kinaz 1 ve protein kinaz 2 aktivasyonunu inhibe ederek pirinin defosforilasyonunu sağlayıp pirinin ASC (*Apoptosis-associated speck like protein with a C-terminal caspase recruitment domain (CARD)*) ve kaspaz-1 ile etkileşime girmesini sağlar. Pirin ASC proteini ile etkileşime pirin domain bölgesi aracılığıyla girmekte olup ASC de diğer proteinlerle etkileşime yine bu pirin domaini sayesinde girmektedir. ASC apoptozis, interlökin (IL)-1 β 'nın işlenme ve salgılanması ile ilgili kaspaz-1'in oluşturulması, inflamatuvar yanıtın başlaması ve ilerlemesinde rolü olan nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonunda rol oynamaktadır. ASC, IL-1 β dönüştürücü enzim olan prokaspaz-1'e tutunarak, prokaspaz-1'in aktivasyonunda etkili olur. Aktive olan kaspaz-1, pro IL1 β 'yı IL-1 β 'ya dönüştürmekte ve salgılanan IL-1 β kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatmaktadır. Aktive pirin proteinin ASC'ye tutunup ASC-prokaspaz-1 birleşmesini önleyerek IL-1 aktivasyonunu engellediği düşünülmektedir. Mutant pirin ise ASC'ye bağlanamayacağından inflamasyonu önleyememektedir [74][75] (Şekil 1).

Kompleman 5a (C5a) ve IL-8 önemli inflamatuvar mediyatörler olup C5a, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik etkiye sahiptir. C5a inhibitör protein ise peritoneal ve sinovyal sıvılar içerisinde bulunur ve hem C5a'yı hem de proinflamatuvar olan IL-8'i inhibe eder. MEFV mutasyonları sonucunda açığa çıkan kemotaktik faktörleri inhibe edebilecek yeterli miktarda inhibitör olmamasının, AAA ataklarına neden olacağı öngörülmüştür. Normal pirin molekülü, C5a inhibitör miktarını artırarak nonspesifik inflamatuvar cevapları baskılayabilmektedir ve böylece inflamasyon kontrol altına alınmış olur [76].



Şekil 1: Pirin proteini ile ASC arasındaki ilişki

Soldaki sütun: Proinflamatuvar sitokinler ve lipopolisakkaritler ASC'yi tetikleyerek prokaspaz-1 aktivasyonu ve CARD etkileşimine neden olarak inflamasyonu başlatmaktalar. Sağdaki sütun: Antiinflamatuvar sitokinler ve lipopolisakkaritler pirini tetikleyerek pirinin ASC'ye bağlanmasını sağlayıp ASC'nin diğer bağlantılarını inhibe ederek IL-1 aktivasyonunu baskılamaktadır.

IL-1β: İnterlökin1β, Pro IL-1β: Pro-interlökin IL-1β, ASC: *Apoptosis-associated speck like protein with a C-terminal caspase recruitment domain*, IL-1: İnterlökin1, IFN-γ: İnterferon gama, TNF-α: Tümör nekroz faktörü alfa, IL-4: İnterlökin 4, IL-10: İnterlökin 10, CARD: *C-terminal caspase recruitment domain*, PYD: Pirin bölgesi

2.2.5 Klinik Bulgular

Ailesel Akdeniz Ateşi yineleyen ve kendiliğinden düzelen, genellikle 12-72 saat süren ateş ve seröz zarlarda inflamasyon ile karakterizedir. Hastaların %90'ı çocukluk çağında belirti vermektedir. Ataklar arasında hastaların herhangi bir yakınması yoktur. En sık ateş, karın ağrısı ve/veya eklem bulgularının bir arada olduğu atak şeklinde olmaktadır. Atak için tetikleyici kesin bir faktör olmayıp soğuk maruziyeti, duygusal stres, egzersiz ya da menstrüel döngünün tetikleyici olduğu olgular vardır. Atak sıklığı ve aralığı hem hastalar hem de ataklar arasında bir haftadan birkaç aya kadar değişkenlik gösterebilmektedir [77][78].

2.2.5.1 Ateş

Genellikle 1-3 gün süren ve 38,5-40 °C arası seyreden ateş AAA'nın en sık gözlenen bulgularından biridir. Başlangıçta hızla yükselip sonrasında plato çizerek ardından yavaşça düşer. Atakların bir kısmında ateş görülmeyebilir. Özellikle okul öncesi çocuklarda ateş tek klinik bulgu olabildiği için ayırıcı tanının zorlaşmasına neden olabilir. Aynı zamanda ateşin hiç görülmediği AAA hastaları da bulunmaktadır [79].

2.2.5.2 Karın Ağrısı

Ateşten sonra en sık görülen klinik bulgu karın ağrısı olup hastaların ortalama %95'inde görülür. Karın ağrısı periton zarının inflamasyonuna bağlı gelişmekte olup çoğunlukla orta karın bölgesinde başlar, atak şiddetine göre tüm kadrana yayılabilir. Genellikle ateşten birkaç saat önce başlayıp ateşin düşmesini izleyen 1-2 gün içerisinde sonlanır. Ağrı şiddeti hafif şişkinlik hissinden ağır peritonit bulgularına kadar değişkenlik gösterir. Fizik muayenede karında distansiyon, hassasiyet, *rebound*, rijidite ve tahta karın sık rastlanan bulgulardır. Klinikte sıklıkla akut batın tablosu ile karıştırılabilmesi nedeni ile hastaların ortalama %30-40'ında akut apandisit tanısı konularak apendektomi uygulandığı görülmektedir. Karın ağrısına genellikle bulantı, kusma ve kabızlık eşlik edebilmekte olup atağın sonuna kadar bağırsak peristaltizm kaybı nedeniyle kabızlık görülürken atağın bitiminde barsak hareketlerinin geri gelmesi ile ishal görülmektedir [80][81].

2.2.5.3 Eklem Ağrısı

Hastaların %50'sinden fazlasını etkileyen eklem tutulumu AAA'nın en yaygın üçüncü klinik bulgusu olup genellikle alt ekstremitelere yerleşen, gezici olmayan ve

sekel bırakmayan akut bir monoartrit şeklinde görülmektedir. Çoğunlukla diz, ayak bileği ve kalça gibi alt ekstremitenin büyük eklemleri etkilenmekte olup eklem tutulumu birkaç gün ya da 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Ateşin eşlik ettiği durumlarda ayırıcı tanıda septik artrit ile karışabilmektedir. Eklem atakları M694V mutasyonu taşıyan hastalarda daha yaygın olup daha şiddetli hastalık ve artmış AA amiloidoz riski ile ilişkili bulunmuştur. AAA'da seronegatif spondiloartropati eşlik edebilmekte ve sakroiliyak eklem tutulumu görülebilmektedir [82][83].

2.2.5.4 Göğüs Ağrısı

Hastaların %25'inden fazlasında göğüs ağrısı görülebilmekte olup bu bulgu plevra ya da perikardın tutulumuna bağlıdır. Plevral inflamasyona bağlı göğüs ağrısında genellikle inspirasyonla batıcı tarzda ağrı olup çoğunlukla tek taraflıdır. Bazı hastalarda plevral efüzyon saptanmakta ve etkilenen tarafta solunum seslerinde azalma görülebilmektedir. Perikarditte ise solunumdan bağımsız retrosternal ağrı olmaktadır [84].

2.2.5.5 Cilt Tutulumu

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin %3-46'sında görülen en patognomonik ve iyi bilinen cilt lezyonu erizipel benzeri eritem olup M694V mutasyonu olan olgularda daha sık görülmektedir. Fiziksel aktivite ile tetiklenen lezyonlar sınırları belirgin, hassas ve kırmızı yama şeklindedir. En sık bacakların alt kısımlarında, ayakların dorsal yüzlerinde ve malleol çevresinde lokalize olur. Genellikle 24-48 saat içinde kendiliğinden geçer [66].

2.2.5.6 Kas Tutulumu

Efor sonrası ortaya çıkan kas yakınmaları yaygın olup özellikle M694V mutasyonunu taşıyan hastalarda en sık görülen semptom baldır ağrısıdır. En şiddetli kas tutulumu, yoğun miyalji ve ateş ile karakterize olup eklem tutulumunun eşlik etmediği; ancak 10 haftaya kadar şikayetlerin uzayabildiği uzamış febril miyaljidir [85][86].

2.2.5.7 Vaskülit

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında immünoglobulin A (İgA) vaskülit ve poliarteritis nodoza görülme sıklığı genel popülasyondan daha yüksektir. IgA vaskülit cilt, böbrekler, eklemler ve gastrointestinal sistemi tutan küçük damarların bir vaskülit olup çocukluk çağında ve AAA'da en sık görülen vaskülittir. Çocukluk çağında

insidansı %0,8 iken AAA'ya eşlik eden IgA vaskülit insidansı %2,7-7,2 olarak saptanmıştır. Poliarteritis nodoza ise küçük ve orta boyutlu arterlerin vaskülitisi olup genellikle AAA kliniği sonrasında ortaya çıkmaktadır. AAA ile birlikte olduğunda daha iyi prognozlu olup daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır. Behçet hastalığının da AAA'lı hastalarda daha sık görüldüğüne ilişkin çalışmalar olmakla birlikte bu durum IgA vaskülitisi ve poliarteritis nodoza ile gözlenenden daha azdır [87][88].

2.2.5.8 Amiloidoz

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin en önemli komplikasyonu amiloidozdur. Hastalık serum amiloid A (SAA)'nın yıkım ürününün böbrekler, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem, akciğerler, kalp, testisler, tiroid ve adrenal bez gibi organlarda birikmesiyle olur. Amiloidozun AAA'nın nöbet sayısı, tipi ve şiddeti ile ilişkisi olmayıp en sık homozigot M694V mutasyonunda ortaya çıktığı gösterilmiştir[89].

2.2.5.9 Nadir Tutulumlar

Hastalarda görülen nadir tutulumlardan splenomegali %40, hepatomegali %20, akut skrotum % 9 ve lenfadenopati %6 oranında görülür. Çoğunlukla prepubertal çocuklarda görülen tunika vaginalis inflamasyonu ile genellikle tek taraflı ağrı ve kızarıklıkla seyreden akut skrotum tablosu bildirilmiş olup 12–24 saatte sekelsiz kendiliğinden iyileşir. Amiloidoz varsa çoğunlukla splenomegali görülür. AAA'ya febril konvülsiyon eşlik edebilir[72][90].

2.2.6. Laboratuvar Bulguları

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için spesifik bir belirteç olmamakla birlikte atak sırasında lökosit sayısı, ESH, CRP, SAA ve fibrinojen değerlerinde artış görülmekte olup atak bittikten sonra hastaların yaklaşık üçte birinde tetkikler normale döner, ancak geri kalan üçte ikisinde düzeyler belirgin olarak azalsa da üst limitin üzerinde kalabilir [91].

Hastalarda atak sırasında geçici proteinüri ve mikroskopik hematüri görülebilmekle birlikte idrar bulguları genellikle amiloidozu olan hastalarda gözlenmektedir. Artan proteinüri varlığında amiloidoz açısından hastaya rektal ya da renal biyopsi yapılır [92].

Hastaların atak dışı dönemlerde SAA başta olmak üzere inflamatuvar belirteçlerin yüksek seyretmesi durumu subklinik inflamasyon olarak

adlandırılmaktadır. Atak döneminde IL-10, IL-6, *soluble* IL-2 reseptörü, TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımının arttığı gösterilmiştir [93].

2.2.7 Tanı

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için spesifik bir test yoktur. Uygun klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı, uygun etnik gruptan olma, kolşisine yanıt, başka bir nedene bağlanamayan amiloidozun bulunması ve ataklar arası dönemde hastaların tamamen normal olması tanı için önemli bulgulardır. MEFV geni mutasyonu, kuşkulu hastalarda tanının desteklenmesi için kullanılmakta olup mutasyonun gösterilmesi tanıyı tek başına koydurmaz [94].

Ailesel Akdeniz Ateşi için 1995'te Tel Hashomer (Ek-2) ve 1997'de Livneh (Ek-3) tarafından geliştirilmiş ölçütler erişkin hastalar için kullanılmaktadır [69]. Ülkemiz gibi hastalığın endemik olduğu yerlerde çocuk hastalar için bu ölçütlerin yetersiz olduğu düşünülerek 2008 yılında Yalçınkaya-Özen ölçütleri geliştirilmiştir (Ek-4) [95]. Bu ölçütlerin hiçbirisi genetik ve etnik değerlendirmeyi içermemekte olup genetik incelemenin tanıya dahil edildiği ölçütler 2019 yılında Eurofever/PRINTO tarafından geliştirilmiştir (Tablo 6) [96].

Tablo 6: Eurofever/PRINTO Ölçütleri

MEFV geninde homozigot ya da bileşik heterozigot patojenik mutasyon ve aşağıdakilerden birinin olması;	Ya da MEFV geninde 1 patojenik mutasyon ya da 1 patojenik+1 klinik önemi belirsiz mutasyon ya da 2 klinik önemi belirsiz mutasyon ve aşağıdakilerden ikisinin olması;
1. Atakların 1-3 gün sürmesi 2. Artrit 3. Göğüs ağrısı 4. Karın ağrısı	1. Atakların 1-3 gün sürmesi 2. Artrit 3. Göğüs ağrısı 4. Karın ağrısı

PRINTO: *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*-Pediatrik Romatoloji
Uluslararası Araştırmalar Organizasyonu

2.2.8. Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Şiddet Skorlama Sistemi

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde ilk kez 1997 yılında Pras (Ek-5) tarafından geliştirilen hastalık şiddet skoru erişkin hastalar için kullanılmış olup 2005 yılında Mor (Ek-6) tarafından yeni bir skorlama geliştirilmiştir [97][98]. Son olarak 2012 yılında uzmanlar çocuklarda ve yetişkinlerde kullanıma uygun olan AAA için Uluslararası

Ciddiyet Puanı (*International Severity Score for FMF-ISSF*) ölçütlerini geliştirmişlerdir (Tablo 7) [99].

Tablo 7: ISSF Skorlama Sistemi

1. Kronik sekel (amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegali)	1
2. Organ disfonksiyonu (nefrotik düzeyde proteinüri)	1
3. Organ yetmezliği (renal, kalp vb)	1
4. Atak sıklığı	
• Ayda 1-2 atak	1
• Ayda >2 atak	2
5. Ataksız dönemde akut faz reaktanlarında artış (son ataktan ≥ 2 hafta sonra, 1 ay arayla iki kez)	1
6. Bir atakta >2 bölge tutulumu (plevra, periton, perikart, testis, sinoviya vb)	1
7. Hastalık boyunca >2 farklı tipte atak	1
8. Atak süresi (yılda 72 saati geçen en az 3 atak)	1
9. Abartılı bacak ağrısı	1
≤ 2 hafif, 3-5 orta, ≥ 6 ciddi hastalığı gösterir.	

ISSF: *International Severity Score for FMF*- Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Ciddiyet Puanı

2.2.9. Ayırıcı Tanı

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde tekrarlayan ataklar tanıda yol gösterici olmasına rağmen birçok sistemik hastalık ile ayırıcı tanısını yapmak önem taşımaktadır. Ayırıcı tanıda önemli rol oynayan hastalıkların başında kalıtsal yineleyen ateş sendromları gelmektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında semptomlara göre ayırıcı tanılar Tablo 8'de gösterilmiştir [66].

Tablo 8: Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında semptomlara göre ayırıcı tanılar

Febril Ataklar	Abdominal Ataklar	Eklem Atakları	Göğüs Atakları	Skrotal Ataklar
PFAPA MKE TRAPS CAPS Febril Nötropeni Enfeksiyonlar (Sıtma) Lenfoma	Apandisit Divertikülit Tekrarlayan Pyelonefrit Pelvik İnflamatuvar Hastalık Menstrüasyon Ağrısı Kolesistit Ülseratif Kolit Behçet Hastalığı Orak Hücreli Anemi Porfiri Abdominal Epilepsi	Septik Artrit Jüvenil İdyopatik Artrit Behçet Hastalığı Reiter Hastalığı Spondiloartropatiler Gut Psödogut	Pnömoni Pulmoner Emboli Perikardit/Plörit -Enfeksiyöz -İdyopatik -Otoimmün	Testis Torsiyonu Epididimit/ Orşit Behçet Hastalığı

PFAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit, MKE: Mevalonat kinaz eksikliği, TRAPS: Tümör nekrozis faktör alfa reseptörüyle ilişkili periyodik sendrom, CAPS: Kriyopirinle ilişkili periyodik sendromlar

2.2.10 Eşlik eden hastalıklar

Ailesel Akdeniz Ateşi'ne eşlik eden hastalıkların başında jüvenil idyopatik artrit gelmekte olup kronik inflamasyonla birlikte tespit edilen (Tablo 9) ve diğer hastalıklar (Tablo 10) aşağıda gösterilmiştir [100].

Tablo 9: Ailesel Akdeniz Ateşi'ne eşlik edip kronik inflamasyonla birlikte seyreden hastalıklar

Hastalıklar	Sıklık	Hastalıklar	Sıklık
Jüvenil idyopatik artrit	%6	Alerjik rinit	%0,8
Entezit ilişkili artrit	%0,1	Atopik dermatit	%0,7
Jüvenil spondilit	%2	Hipotiroidizm	%0,5
Astım/Reaktif hava yolu hastalığı	%4,2	Sistemik lupus eritematozus	%0,4
İgA vaskülit	%2,9	Poliarteritis nodoza	%0,4
Üveit	%1,7	İnek sütü protein alerjisi	%0,3
İnflamatuvar barsak hastalığı	%1,4	Kawasaki Hastalığı	%0,1
PFAPA sendromu	%1	Behçet Hastalığı	%0,1
Psöriazis	%0,1	Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom	%0,1
		Tip 1 diyabetes mellitus	%0,1

İgA vaskülit: İmmünglobulin A vaskülit, PFAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit

Tablo 10: Ailesel Akdeniz Ateşi'nde eşlik eden diğer hastalıklar

Hastalıklar	Sıklık	Hastalıklar	Sıklık	Hastalıklar	Sıklık
Ameliyat	%3,6	Kardiyak	%0,5	Endokrin	%0,4
-Tonsillo-	%1,6	-Aritmi	%0,14	-Erken ergenlik	%0,14
adenoidektomi		-Aort koarktasyonu	%0,14	-Gecikmiş	%0,14
-Apendektomi	%1	-Mitral kapak	%0,14	ergenlik	
-Diz operasyonları	%0,58	prolapsusu		-Tip 2 diyabetes	%0,14
-Kolesistektomi	%0,14	-Atrial septal defekt	%0,14	mellitus	
-İleal rezeksiyon	%0,14				
Hematolojik	%0,7	Konjenital anomaliler	%0,7	Psikiyatrik	%0,5
-Lenfoma	%0,3	-At nalı böbrek	%0,3	-Dikkat eksikliği	%0,3
-Sferositoz	%0,14	-Kraniosinostoz	%0,14	hiperaktivite	
-Sitopeni	%0,14	-Urakal kist	%0,14	bozukluğu	
-Histiyositoz	%0,14	-Vezikoüretal reflü	%0,14	-Otizm	%0,1
				-Disleksi	%0,1
Nöbet	%0,7	Gastroözefagial reflü	%0,4	Proteinüri	%0,5
-Epilepsi	%0,4	hastalığı			
-Febril konvülziyon	%0,3				
Turner Sendromu	%0,1	Fibroadenom	%0,1	Migren	%1
Nefrolitiazis	%0,1	Hipertansiyon	%0,5	Skolyoz	%0,4

2.2.11 Tedavi

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin tedavisinde; akut atağın tedavisi, atakların engellenmesi, ataklar arasında devam eden subklinik inflamasyonun baskılanması ve amiloidozun engellenmesi amaçlanır [101].

Kolşisin ilk kez 1972 yılında Özkan ve Goldfinger tarafından etkinliğinin gösterilmesinden beri AAA tedavisinin temel ilacı olarak kullanılmaktadır. Çiğdem çiçeğinden elde edilen bir alkaloiddir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte mikrotübül polimerizasyonunu inhibe edip nötrofil kemotaksisini engelleyerek inflamasyonu kontrol ettiği düşünülmektedir. Hastalarda pirin inflamazomunu baskılayarak IL1-b aktivasyonuna engel olur. Böylece atakların yinelenmesini önleyip uzun dönemde subklinik inflamasyonu baskılayarak amiloidoz gelişimini engellemektedir [101]. EULAR (*European League Against Rheumatism*) tarafından 2015'te kolşisinin mümkün olan en kısa sürede başlanması önerilmiştir [102].

Beş yaş altındaki çocuklarda günde 0,5 mg, 5-10 yaş arasında günde 0,5-1 mg, 10 yaştan büyük çocuklar ve erişkinlerde günde 1-1,5 mg önerilmektedir. Atak sıklığında artış ve/veya ataksız dönemde akut faz reaktanı yüksekliği olursa doz, çocuklarda 2 mg/gün, erişkinlerde 3 mg/güne kadar çıkarılabilir [103].

Genellikle iyi tolere edilen bir ilaç olmakla birlikte karın ağrısı, ishal ve mide bulantısı kolşisinin en sık görülen yan etkileridir. [104]. Karaciğer tarafından metabolize edilip safra yolları ve böbrekler yoluyla vücuttan atıldığı için karaciğer enzimleri ve kreatinin klirensi yakın takip edilmelidir. Yüksek dozlarda; ilerleyici kas güçsüzlüğü, yaygın miyalji ve kas enzimlerinde artış ile karakterize miyopati görülebilmektedir [105].

Kolşisin tedavisi ile hastaların %75'inde tam remisyon sağlanırken %95'inde belirgin iyileşme görülmektedir. Kolşisin atakları önlemek amaçlı verildiğinden kesintisiz kullanımı oldukça önemli olup tedaviye ara verildiğinde ataklar yeniden ortaya çıkabilmektedir [104].

Tolere edilen en yüksek dozda ilaç kullanan bir hastada 3 aylık bir süre boyunca ayda ≥ 1 atak ya da başka bir neden yokluğunda, ataklar arasında akut faz reaktanlarının kalıcı olarak yüksek seyretmesi durumu kolşisin direnci olarak tanımlanmıştır [104].

Kolşisine dirençli ya da kolşisine bağlı yan etkileri olan ve SAA düzeyi yüksek seyreden hastalarda tedavide AAA'daki inflamatuvar durumdan sorumlu olan faktör IL-1 olması nedeniyle IL-1 antagonisti ilaçlar kullanılmaktadır. 3 çeşit IL-1 antogonisti ilaç vardır;

- Anakinra, rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir.
- Kanakinumab, IgG1 tipinde IL-1 monoklonal antikordur.
- Rilonoccept, füzyon proteindir. Dolaşımda bulunan IL-1'i nötrolize etmektedir.

Anakinra ve kanakinumab güvenli ilaçlardır. Bunların en sık yan etkileri enjeksiyon yerinde ağrı ve inflamasyon belirtileridir. Bu ilaçlar amiloidoz gelişmesini önlemede hala en uygun tedavi seçeneğidir [94].

2.3. UYKU VE MELATONİN

Uyku; vücudun geri dönüşümlü olarak bilincini kaybettiği, tüm organların dinlenmesi ve yaşam için enerji depolama aktivitesi olarak tanımlanmaktadır. İnsan vücudunun uyanıklık, REM (*rapid eye movement*- hızlı göz hareketleri) ve NREM (*Non- REM-non-rapid eye movement*-hızlı olmayan göz hareketleri) uyku olmak üzere gün içerisinde üç fizyolojik dönemi mevcuttur [106]. Çocuklarda sağlıklı bir uykunun; çocuğun sağlığından gelişimine, okul başarısından duygu durumuna kadar birçok işlevde temel önemi vardır [107].

Ponsun alt yarısı ve bulbustaki rafe çekirdekleri uykuya neden olan en belirgin uyarı alanı olup serotonin salgılar. Medulla ve ponsun duyuya ilgili bölgesi olan traktus solitarius çekirdeği içindeki bazı alanların, diensefalondaki hipotalamusun rostral kısmının ve talamusun uyarılması uykuyu kolaylaştırıcı etkiye sahiptir [108].

Uykunun başlamasında ve sürmesinde korteks ve subkorteks görevli olup uyku-uyanıklık döngüsünde sirkadiyen ritim ve homeostatik etkenler rol oynamaktadır. Suprakiazmatik nükleus, anterior hipotalamusta bulunarak sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde temel rol oynar. Sirkadiyen ritmi başlatan en güçlü uyarıcı güneş ışığı olup ışık olmadığında başta melatonin olmak üzere bazı hormonların salgılanması ya da bazılarının baskılanması uykunun başlamasını sağlar [109]. Homeostatik uyku dürtüsü vücuda belirli bir süre sonra uyumasını hatırlatır ve uyku yoğunluğunu düzenler. Bu uyku dürtüsü kişi ne kadar uyanık kalırsa endojen uyku verici olarak bilinen adenozin, çeşitli sitokinler ve hormonların birikerek kişinin daha derin uyumasına neden olur. Uyku dönemleri asetilkolin, norepinefrin, serotonin ve histaminin farklı salınımı ile yönlendirilmektedir. Uyanıklık sırasında tüm bu nöromodülatörlerin salınımı artarken REM sırasında serotonin ve norepinefrin salınması azalarak tek başına asetilkolin salınımı baskın duruma geçer ve NREM sırasında ise tüm bu nöromodülatörler göreceli olarak daha düşük seviyede salınmaktadır [110].

Uyku birbirini takip eden REM ve NREM evrelerinin yaklaşık her 90 dakikada bir tekrarması ile oluşmaktadır [106]. REM uykusu, NREM uyku dönemini izlemekte olup tüm gece uykusunun %25'ini oluşturur ve her döngüde yaklaşık 5-30 dakika sürmektedir. Epizodik REM ile kas tonusunda azalma ya da kayıp gözlenmektedir

olup rüyaların çoğu bu dönemde görülmektedir. NREM uyku dönemi ise REM uyku dönemlerinin arasındaki 90-120 dakikalık periyotlar olup REM-NREM uykusu gece boyunca 4-6 kez tekrarlanmaktadır [111][108] .

Melatonin epifiz bezinde triptofandan sentezlenmekte olup salgılanması suprakiazmatik çekirdek tarafından düzenlenir. Retina, deri, kemik iliği ve gastrointestinal sistem gibi vücudun diğer organları da melatonin salgılar. Sentezi ve salgılanması karanlıkta artar, ışıktaki azalır. Melatonin üretimi, ışığın retinal algılanmasından ve epifiz bezini kontrol eden suprakiazmatik çekirdek içindeki nöronların endojen ritminden etkilenir [9]. Melatonin hipokampal nöronlarda doğrudan etki yoluyla uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde, mevsimsel adaptasyonda, ergenlik gelişiminde ve hafıza oluşumunda çok önemli rol oynamaktadır. Kardiyovasküler sistem, bağışıklık sistemi ve kemik oluşumunu düzenlemekte olup antidepresan, anksiyolitik ve lokomotor aktivitede görevli olduğu gösterilmiştir [112][113]. Sentezlenen melatonin dolaşıma salındığında yüksek lipit ve suda çözünürlüğü ile hücre zarına nüfuz etmesini; kan beyin bariyeri yoluyla ise tükürük, idrar ve beyin omurilik sıvısı gibi çeşitli vücut sıvılarına ulaşmasını sağlar. Melatonin sekresyonunun düzensizliği birçok otoimmün hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır [113].

2.3.1 Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi (Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi)

Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ), Buysse ve ark. tarafından geliştirilip Ağargün ve ark. tarafından Türkçeye uyarlanmıştır. PUKİ son aydaki uyku kalitesini ve rahatsızlığını değerlendiren 24 sorudan oluşan bir ölçektir. İlk 19 soru kişinin kendisi tarafından yanıtlanan sorular olup kalan beş sorunun eş ya da oda arkadaşı tarafından yanıtlanması gerekmektedir. Ölçeğin puanlanan 19 sorusu öznel uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu olarak adlandırılan bileşenlerden oluşmaktadır. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilmekte olup 7 bileşenin toplam puanı ölçek toplam puanını verir. Ölçekten alınacak toplam puan 0 ile 21 puan arasında değişmektedir. Toplam puanın beşten büyük olması kötü uyku kalitesini göstermektedir (Ek-7) [114].

2.3.2 Kronik Hastalıklarda Uyku

Uyku ile ilgili tüm sorunlar kronik hastalığı olan çocuklarda eşlik eden yorgunluğa bağlı olarak günlük fiziksel aktivitelerde zorlanmaya; dikkat, anlama ve kavrama yeteneklerinde bozulmaya neden olarak kişinin yaşam kalitesini bozmaktadır [115]. Çocuklarda hastalığa bağlı yaşam kalitesinde bozulmalar arttıkça uyku sorunları da orantılı olarak artış göstermektedir. Uyku bozukluğunun eşlik ettiği kronik hastalıklarda bu bozukluk hastalığın gidişini olumsuz etkilemektedir. Diğer yandan hastalığın neden olduğu birçok semptom da uyku bozukluklarına yol açmakta ya da var olan uyku sorunlarında artışa neden olmaktadır [116][117].

2.3.3 Uyku ve Melatoninin Sistemik Lupus Eritematozus ile İlişkisi

Uyku ve SLE aktivitesi arasındaki ilişki iki yönlüdür. Uyku sorunu olmayan SLE'li hastalarda başlangıç evrelerinde gözlenen yorgunluk, ağrı, artıralji, depresyon ya da ilaç yan etkileri zamanla uyku sorunlarına neden olarak uyku kalitesinin kötüleşmesi ve SLE aktivitesinde artışa neden olmaktadır. Uyku bozuklukları sitokin salınımını uyarak proinflamatuvar bir etkisi olmasından dolayı SLE hastalarında hastalık aktivitesini arttırabilmektedir. SLE hastalık aktivitesinde uyku bozuklukları, melatoninin salınımının sirkadiyen ritminde bozulma, sitokin disregülasyonu ve immünolojik/inflamatuvar dengesizliğin etkili olduğu gösterilmiştir [118].

Melatonin sirkadiyen ritimde dolayısıyla uykunun düzenlenmesinde rol oynamakta olup sekresyonundaki dengesizlik çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [13][119]. Farelerde lupus modeli oluşturulup ANA titreleri ve anti-dsDNA düzeylerinin bakıldığı bir çalışmada uyku bozukluğunun lupus aktivitesini arttırdığı tespit edilmiştir. Uyku bozukluğu bağışıklık sisteminde düzensizlik yaratmakta ve oluşan sitokinler (başta IL-6 ve IL-10) nedeniyle hastalık aktivitesinde artış olmaktadır [120]. 111 erişkin SLE hastasında serum melatonin konsantrasyonunun rolünü araştıran bir çalışmada melatonin düzeylerinin SLEDAI skoru ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir [121].

2.3.4 Uyku, Melatonin ve Ailesel Akdeniz Ateşi

Çocuklarda uyku bozuklukları; davranış sorunları, dikkatsizlik, zayıf okul performansı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin azalmasıyla ilişkilendirilmiş olup

AAA hastalarının herhangi bir hastalığı olmayan yaşlılarına göre daha fazla uyku sorunu yaşadıkları gösterilmiştir [122].

Yüz yetmiş dört yetişkin AAA hastasıyla yapılan uyku kalitesi ve hastalık atak sıklığının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, uyku kalitesi kötü olan hastalarda son 3 ayda atak sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir [8]. Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı 25 yetişkinde yapılan gece (saat 03.30'da) ve gündüz (saat 10.00'da) serum melatonin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada, hastalarda gece ve gündüz melatonin düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu yüksekliğin immün sistemi uyararak hastalık patogeneze katkıda bulunabileceği yorumu yapılmıştır [14]. Elli bir AAA tanılı çocukla yapılan bir çalışmada hastaların geçirdiği atak sayısı arttıkça; uykuya dalmakta zorluk yaşadığı, hastaların gece daha fazla uykudan uyandığı ve uykuda solunum sıkıntısı çektiği belirlenmiştir. [122].

2.3.5 Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Yaşam kalitesi, kişinin içinde yaşadığı kültürel yapı ve değerler ile birlikte amaçları, beklentileri ve standartları açısından yaşamdaki durumunun algısıdır. Yaşam kalitesi değerlendirilirken bireye kendi yaşamı hakkında sorular sorulmakta ve birey tüm özellikleriyle ele alınmaktadır. Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla oluşturulan yaşam kalitesi ölçekleri kişinin fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik halini derecelendirmektedir [123].

Yaşam kalitesi ölçümü tedavi etkinliğinde, hastaların izleminde, klinik gelişmelerin saptanmasında ve kronik hastalıklarda hastanın durumunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır [123].

Dünya Sağlık Örgütü sağlığı; fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali olarak tanımlamaktadır. Çocuklar fiziksel ve sosyal çevreden kolaylıkla etkilenip büyüdükçe de bu çevre hızla değişebildiği için yaşam kalitesi anketleri bu değişimlere ve yaşa uygun içerikte hazırlamayı gerektirir. Çocuklara yönelik olarak kullanılan pek çok yaşam kalitesi ölçeği vardır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanlar *Pediatric Quality of Life Inventory*- Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ), *Child Health Questionnaire*-Çocuk Sağlığı Anketi, *Exeter Health Related Quality of Life*- Exeter Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi, *German Quality of Life Questionnaire*- Alman Yaşam

Kalitesi Anketi ve *Child Quality of Life Questionnaire*-Çocuk Yaşam Kalitesi Anketidir [124].

2.3.5.1 Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)

Varni ve ark.'nın 1999'da geliştirdiği Pediatrik Kanserde Yaşam Kalitesi Envanteri'nin modifiye edilmesiyle oluşturulup çocuk ve ergenler için 5-7, 8-12 ve 13-18 yaş versiyonları; ebeveynler için 2-4, 5-7, 8-12 ve 13-18 yaş versiyonları vardır. Ölçeğin yaklaşık 5–10 dakikalık bir sürede doldurulabiliyor olması, araştırmacı tarafından uygulanmasının ve puanlamasının kolay olması en önemli özelliklerindendir. ÇİYKÖ'nin geçerli ve güvenilir olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Fiziksel, emosyonel, sosyal ve okul işlevselliği başlıklarından oluşan toplamda 23 soru içermektedir. Çocuk ve ergenlerin son bir ayını sorgulamakta olan bu ölçek 8–18 yaşları arasındaki hastalar için 5 seçenekli olarak düzenlenmiştir. Ölçek değerlendirilirken maddeler 0–100 arasında puanlanmaktadır. Yanıtlarda 'hiçbir zaman' 100 puan, 'nadiren' 75 puan, 'bazen' 50 puan, 'sıklıkla' 25 puan ve 'hemen her zaman' 0 puan almaktadır. Yarısından fazlası doldurulmamış ise ölçek değerlendirmeye alınmamaktadır. Tüm başlıklardan alınan toplam puan ne kadar yüksekse sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyidir [125] (Ek-8).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma için KTÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2022/109 ve KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2022/10357 no'lu araştırma onayı alınmıştır (Ek 9,10).

Çalışmaya KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı'nda Aralık 2022 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında izlemi yapılan SLICC ölçütlerine göre (Tablo 3) SLE tanısı olan 12 yaşından büyük 30 hasta alındı. Kronik seyirli bir hastalık olmakla birlikte SLE'ye göre hastalık aktivitesinin daha düşük olması nedeniyle AAA, hastalık kontrol grubu olarak seçildi. Yaş ve cinsiyet uyumlu Eurofever/PRINTO ölçütlerine göre (Tablo 6) AAA tanısı olan 30 hasta alındı. Sağlıklı kontrol grubu olarak ise genel pediatri polikliniğine başvuran rutin sağlık kontrollerini yaptıran yaş ve cinsiyet uyumlu 30 çocuk alındı. Herhangi bir psikiyatrik, nörolojik ya da tıbbi bozukluğu bulunanlar, 13 yaşından küçük olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çocuk Romatolojisi polikliniğinin haftalık randevu listesi sekreterlikten alındı. Randevuya gelecek SLE ya da AAA tanılı çocuğu olan aileler önceden telefonla arandı. Hastalara ve ailelere çalışma hakkında bilgi verilerek çalışmaya katılmayı kabul edenlere randevuya gelirken sabah uyandığındaki ilk idrar numunesini soğuk saklama koşullarında getirmesi istendi. Getirilen idrar numuneleri KTÜ Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı buzdolabında -80 derecede saklandı. Randevuya gelen hastadan ve ebeveynden onam alındı. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) anketi hastaya, Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) ise hem hastaya hem ebeveyne uygulandı.

Hastalık aktiviteleri değerlendirmek amacıyla AAA hastalarında Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Ciddiyet Puanı ve SLE hastalarında ise sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi hesaplandı.

Genel pediatri polikliniğine gelen, hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu kişilerin ailesi sağlıklı kontrol grubu olarak çalışma hakkında bilgilendirildi

ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerden onam alınıp idrar numunesini getirdikleri gün anket ve ölçek uygulandı.

3.1 Çalışmanın uygulanması

Toplanan idrar örnekleri KTÜ Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda DRG marka melatonin sülfat kiti ile enzim bağlı immünosorbent deneyi yöntemiyle çalışıldı. İşlemden önce çalışılacak tüm idrar örnekleri oda sıcaklığına taşındı. Öncelikle standart, hasta ve sağlıklı kontrol idrar örnekleri 10 µL alınarak 500 µL Assay Buffer ile seyreltildi. Seyreltilen numunelerden 50'şer µL alınarak 96 kuyucuklu plakaya sırayla konuldu. İçine önce 50 µL enzim konjugatı konuldu, devamında da 50 µL melatonin sülfat antiserumu eklendi. Yapışkan folyo ile üzeri örtülerek 2 saat dairesel çalkalayıcı üzerinde 18-25 °C ortam ısısında inkübe edildi. Üzerindeki yapışkan folyo çıkarıldıktan sonra inkübasyon sıvısı atıldı ve 4 kez 250 µL yıkama tamponu ile yıkandı. Sonrasında her kuyuya 100 µL tetrametilbenzidin çözeltisi eklenip 30 dakika daha dairesel çalkalayıcı üzerinde 18-25 °C ortam ısısında inkübe edildi. Daha sonra 100 µL tetrametilbenzidin durdurma çözeltisi eklenerek reaksiyon durdurulup 450 nm'de fotometre ile optik yoğunluk ölçüldü. Standartların elde edilen optik dansitelerine göre konsantrasyonları belirlenmiş olup logaritmik eğri çizilerek melatonin değerleri hesaplandı.

3.2 İstatistik

Araştırma verileri SPSS 23.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler sayı ve yüzde, interval değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare testi kullanılmıştır. İnterval değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnov testi ile değerlendirilmiştir. İki bağımsız grup arasında normal dağılıma uymayan interval değişkenlerin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile, üç bağımsız grup arasında normal dağılıma uymayan interval değişkenlerin karşılaştırılması ise Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan interval değişkenler arasındaki korelasyon için Spearman testi kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı 0,3 altındaki değerlerde “korelasyon yok” 0,3-0,4 arası değerlerde “düşük düzeyde korelasyon” ve 0,4-0,6 arası değerlerde ise “orta derecede korelasyon” olarak değerlendirilmiştir. p değeri 0,05'in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Romatolojisi Polikliniğine Aralık 2022 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında başvuran SLE tanılı 12 yaşından büyük 30 hasta alındı. Kronik seyirli bir hastalık olmakla birlikte SLE'ye göre hastalık aktivitesinin daha düşük olması nedeniyle AAA, hastalık kontrol grubu olarak seçildi. Yaş ve cinsiyet uyumlu AAA tanısı olan 30 hasta alındı. Sağlıklı kontrol grubu olarak ise genel pediatri polikliniğine başvuran rutin sağlık kontrollerini yaptıran yaş ve cinsiyet uyumlu 30 çocuk alındı. SLE hastalarının yaş ortalaması $15,7 \pm 1,7$, AAA hastalarının $15,6 \pm 1,7$, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise $15,7 \pm 1,6$ olup gruplar arasında yaşları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,957$) (Tablo 11).

Tablo 11: SLE, AAA ve sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet ve yaşları

	SLE		AAA		Sağlıklı Kontrol		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet							
Erkek	15	50,0	15	50,0	15	50,0	1,000
Kız	15	50,0	15	50,0	15	50,0	
	Ort.±SS		Ort.±SS		Ort.±SS		
Yaş	$15,7 \pm 1,7$		$15,6 \pm 1,7$		$15,7 \pm 1,7$		0,957

SLE: Sistemik lupus eritematozus, AAA: Ailel Akdeniz Ateşi, Ort: ortalama, SS: standart sapma

Hastalar tanı yaşı ve izlem sürelerine göre değerlendirildiğinde, SLE tanılı hastaların ortalama tanı yaşı $11,6 \pm 2,0$ yıl, izlem süresi $4,1 \pm 1,6$ yıl iken AAA tanılı hastaların ortalama tanı yaşı $5,9 \pm 2,6$ yıl, izlem süresi $9,7 \pm 3,1$ yıl idi.

Çalışmaya alınan tüm çocukların Pittsburg Uyku Kalite İndeksi'ne göre hesaplanan uyku kalitesi 38 (%42,2) çocukta kötüyken 52 (%57,8) çocukta iyi bulundu (Tablo 12). SLE ve AAA grubunun her ikisinde de 19 hastada (%63,3) uyku kalitesi kötüyken sağlıklı kontrol grubunda uyku kalitesi kötü olan çocuk yoktu. Hastalar sağlıklı kontrol grubuyla tek tek karşılaştırıldığında SLE ile sağlıklı kontrol grubu ve AAA ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p<0001$; $p<0001$). SLE ve AAA hastalarının uyku kalitesi yönünden aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=1,000$).

Tablo 12: SLE, AAA ve sağlıklı kontrol grubunun uyku kalitesine göre birbiriyle karşılaştırılması

Uyku Kalitesi	SLE		Sağlıklı Kontrol		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
İyi	11	36,7	30	100	<0,0001
Kötü	19	63,3	0	0	
Uyku Kalitesi	AAA		Sağlıklı Kontrol		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
İyi	11	36,7	30	100	<0,0001
Kötü	19	63,3	0	0	
Uyku Kalitesi	SLE		AAA		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
İyi	11	36,7	11	36,7	1,000
Kötü	19	63,3	19	63,3	

SLE: Sistemik lupus eritematozus, AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

Çalışmaya alınan çocukların uyku kalitesi cinsiyete göre karşılaştırıldığında; kız çocukların 21'inin (%46,7), erkek çocukların ise 17'sinin (%37,8) uyku kalitesi kötüydü (Tablo 13). SLE tanılı erkeklerin dokuzunun (%60), kızların onunun (%66,7) uyku kalitesi kötü olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=1,000$). AAA tanılı erkeklerin ise sekizinin (%53,3), kızların 11'inin (%73,3) uyku kalitesi kötüydü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,449$). Sağlıklı kontrol grubundaki tüm çocukların uyku kalitesi iyi olması nedeniyle istatistik yapılmadı.

Tablo 13: SLE, AAA ve sağlıklı kontrol grubunun uyku kalitesinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Tüm Grup	Uyku kalitesi				p değeri
	İyi		Kötü		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Kız	24	53,3	21	46,7	0,522
Erkek	28	62,2	17	37,8	
SLE	Uyku Kalitesi				1,000
	İyi		Kötü		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Erkek	6	40,0	9	60,0	1,000
Kız	5	33,3	10	66,7	
AAA	Uyku Kalitesi				
	İyi		Kötü		

	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Erkek	7	46,7	8	53,3	0,449
Kız	4	26,7	11	73,3	

SLE: Sistemik lupus eritematozus, AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

Sistemik lupus eritematozus tanılı hastaların ortalama melatonin değeri 108,2±36,7 ng/ml, AAA tanılı hastaların ortalaması 107,6±40,5 ng/ml ve sağlıklı kontrol grubundaki hastalarınki ise 112,4±41,7 ng/ml olup SLE ve AAA, sağlıklı kontrol grubu ve birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla; p=0,560; p=0,692; p=0,938) (Tablo 14).

Tablo 14: SLE, AAA ve sağlıklı kontrol grubunun melatonin değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	SLE (n=30)		Sağlıklı Kontrol (n=30)		p değeri
	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Melatonin (ng/ml)	108,2±36,7	115,5 (35,2-168,4)	112,4±41,7	117,9 (1,1-170,2)	0,560
	AAA (n=30)		Sağlıklı Kontrol (n=30)		p değeri
	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Melatonin (ng/ml)	107,6±40,5	116,8 (24,2-163,2)	112,4±41,7	117,9 (1,1-170,2)	0,692
	SLE (n=30)		AAA (n=30)		p değeri
	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Melatonin (ng/ml)	108,2±36,7	115,5 (35,2-168,4)	107,6±40,5	116,8 (24,2-163,2)	0,938

SLE: Sistemik lupus eritematozus, AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Çalışmaya alınan çocuklarda cinsiyete göre melatonin değerlerine bakıldığında erkeklerde ortalama 107,9±38,3 ng/ml, kızlarda 110,9±40,6 ng/ml olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,677) (Tablo 15). SLE tanılı erkeklerin ortalama melatonin değeri 104,4±41,1 ng/ml, kızların 111,7±33,2 ng/ml; AAA tanılı

erkeklerin $110,2 \pm 28,6$ ng/ml, kızların $105,2 \pm 50,0$ ng/ml ve sağlıklı kontrol grubundaki erkeklerin $108,9 \pm 45,4$ ng/ml, kızların $116,1 \pm 38,6$ ng/ml olup gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,847$; $p=0,861$; $p=0,663$).

Tablo 15: SLE, AAA ve sağlıklı kontrol grubunun melatonin değerlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması

SLE	Melatonin (ng/ml)		p değeri
	Ort. $\pm$ SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Erkek (n=15)	104,4 $\pm$ 41,1	123,5(35,2-147,1)	0,847
Kız (n=15)	111,7 $\pm$ 33,2	107,6(61,5-168,5)	
AAA	Melatonin		p değeri
	Ort. $\pm$ SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Erkek (n=15)	110,2 $\pm$ 28,6	115,0(56,6-145,9)	0,861
Kız (n=15)	105,2 $\pm$ 50,0	121,8(24,2-163,2)	
Sağlıklı Kontrol	Melatonin		p değeri
	Ort. $\pm$ SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Erkek (n=15)	108,9 $\pm$ 45,4	108,9(1,1-158,1)	0,663
Kadın (n=15)	116,1 $\pm$ 38,6	123,2(24,4-170,2)	
Tüm Grup	Melatonin		p değeri
	Ort. $\pm$ SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Erkek (n=45)	107,9 $\pm$ 38,3	116,8 (1,1-158,1)	0,677
Kız (n=45)	110,9 $\pm$ 40,6	117,2 (24,2-170,2)	

SLE: Sistemik lupus eritematozus, AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Melatonin ile tanı yaşı ve hastalık izlem süresi karşılaştırıldığında hem SLE hem de AAA tanılı hastaların tanı yaşı ve hastalık izlem süresi ile melatonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (SLE için tanı yaşı: $r=0,033$, $p=0,864$; izlem süresi: $r=-0,169$, $p=0,381$; AAA için tanı yaşı: $r=-0,061$, $p=0,754$; izlem süresi: $r=0,084$, $p=0,665$) (Tablo 16).

Tablo 16: SLE ve AAA hastalarında tanı yaşı ve izlem süresi ile melatonin değerlerinin korelasyonu

SLE (n=30)	Tanı Yaşı		İzlem süresi	
	Korelasyon katsayısı	p değeri	Korelasyon katsayısı	p değeri
Melatonin (ng/ml)	0,033	0,864	-0,169	0,381
AAA (n=30)	Tanı Yaşı		İzlem süresi	
	Korelasyon katsayısı	p değeri	Korelasyon katsayısı	p değeri
Melatonin (ng/ml)	-0,061	0,754	0,084	0,665

SLE: Sistemik lupus eritematozus, AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

Uyku kalitesi hastaların tanı yaşına göre değerlendirildiğinde; kötü uyku kalitesi olan SLE hastalarında tanı yaşı ortalaması $11,8 \pm 2,3$ yıl, AAA'da ise $5,7 \pm 2,8$ yıl idi (Tablo 17). SLE ve AAA tanılı hastaların uyku kalitesi ile tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,260$, $p=0,527$).

Tablo 17: SLE ve AAA hastalarında uyku kalitesinin tanı yaşlarına göre karşılaştırılması

SLE	Tanı Yaşı (yıl)		p değeri
Uyku kalitesi	Ort. $\pm$ SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
İyi (n=11)	$11,2 \pm 1,4$	11(9-14)	0,260
Kötü (n=19)	$11,8 \pm 2,3$	12(6-17)	
AAA	Tanı Yaşı (yıl)		p değeri
Uyku kalitesi	Ort. $\pm$ SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
İyi (n=11)	$6,4 \pm 2,4$	6(4-11)	0,527
Kötü (n=19)	$5,7 \pm 2,8$	6(1-11)	

SLE: Sistemik lupus eritematozus, AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Sistemik lupus eritematozus tanılı hastaların ÇİYKÖ'ye göre hesaplanan ölçek toplam puanı $73,3 \pm 13,6$, AAA tanılı hastaların $71,1 \pm 8,0$ ve sağlıklı kontrol grubundakilerin ortalama $85,2 \pm 9,7$ idi. SLE ve sağlıklı kontrol grubu ile AAA ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla $p=0,002$; $p<0,0001$) ama hasta gruplarının birbiriyle karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,457$) (Tablo 18).

Tablo 18: SLE, AAA ve sağlıklı kontrol grubunun kendi bildirdikleri yaşam kalitesinin karşılaştırılması

	SLE (n=30)		Sağlıklı Kontrol (n=30)		p değeri
	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
ÖTP	73,3±13,6	76,6 (28,3-94,6)	85,2±9,7	85,3 (65,2-97,8)	0,002
	AAA (n=30)		Sağlıklı Kontrol (n=30)		p değeri
	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
ÖTP	71,1±8,0	73,9 (52,2-84,8)	85,2±9,7	85,3 (65,2-97,8)	<0,0001
	SLE (n=30)		AAA (n=30)		p değeri
	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
ÖTP	73,3±13,6	76,6 (28,3-94,6)	71,1±8,0	73,9 (52,2-84,8)	0,457

SLE: Sistemik lupus eritematozus, AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, ÖTP: Ölçek toplam puanı

Sistemik lupus eritematozus tanılı hastalarının ebeveynleri tarafından bildirilen ÇİYKÖ'ye göre hesaplanan ölçek toplam puanı ortalama $73,9 \pm 16,2$, AAA'da $75,8 \pm 9,4$ ve sağlıklı kontrol grubunda $80,7 \pm 13,2$ idi. AAA ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken ($p=0,047$) hasta gruplarının birbiriyle ya da SLE grubunun sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0,636$; $p=0,086$) (Tablo 19).

Tablo 19: SLE, AAA ve sağlıklı kontrol grubunun ebeveynleri tarafından bildirilen yaşam kalitesinin karşılaştırılması

	SLE (n=30)		Sağlıklı Kontrol (n=30)		p değeri
	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
ÖTP	73,9±16,2	74,5	80,7±13,2	83,2	0,086
		(31,5-100,0)		(51,1-100,0)	
	AAA (n=30)		Sağlıklı Kontrol (n=30)		p değeri
	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
ÖTP	75,8±9,4	76,1	80,7±13,2	83,2	0,047
		(44,6-92,4)		(51,1-100,0)	
	SLE (n=30)		AAA (n=30)		p değeri
	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	Ort.±SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)	
ÖTP	73,9±16,2	74,5	75,8±9,4	76,1	0,636
		(31,5-100,0)		(44,6-92,4)	

SLE: Sistemik lupus eritematozus, AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, ÖTP: Ölçek toplam puanı

Çalışmadaki çocukların uyku kalitesi ve melatonin düzeyine bakıldığında uyku kalitesi iyi olanların ortalama melatonin düzeyi $106,7 \pm 42,0$ ng/ml iken uyku kalitesi kötü olanların $113,0 \pm 35,5$ ng/ml olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,495$). Uyku kalitesi iyi olan çocukların kendi bildirdikleri yaşam kalitesi puanı ortalama $81,1 \pm 9,8$ iken uyku kalitesi kötü olanların ise $70,2 \pm 12,6$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,0001$). Uyku kalitesi iyi olan çocukların ebeveynleri tarafından bildirilen yaşam kalitesi puanı ortalama $79,1 \pm 11,4$ iken uyku kalitesi kötü olanların ise $73,7 \pm 15,3$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,123$) (Tablo 20).

Tablo 20: SLE, AAA ve sağlıklı kontrol grubunun uyku kalitesi ile melatonin düzeyi, çocuk ve ebeveyn tarafından bildirilen yaşam kalitesinin karşılaştırılması

		Uyku Kalitesi		p değeri
		İyi (n=52)	Kötü (n=38)	
Melatonin (ng/ml)	Ort.±SS	106,7±42,0	113,0±35,5	0,495
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	113,7 (1,1-170,2)	117,7 (37,7-163,2)	
Yaşam kalitesi ÖTP-Çocuk	Ort.±SS	81,1±9,8	70,2±12,6	<0,0001
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	79,3 (64,1-97,8)	72,3 (28,3-94,6)	
Yaşam kalitesi ÖTP-Ebeveyn	Ort.±SS	79,1±11,4	73,7±15,3	0,123
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	81,0 (51,1-100,0)	75,0 (31,5-100,0)	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, ÖTP: Ölçek toplam puanı

Sistemik lupus eritematozus tanılı hastaların uyku kalitesi ve melatonin düzeyine bakıldığında uyku kalitesi iyi olanların ortalama melatonin düzeyi $103,0 \pm 39,3$ ng/ml iken uyku kalitesi kötü olanların $111,4 \pm 35,9$ ng/ml olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,412$). Uyku kalitesi iyi olan çocukların kendi bildirdikleri yaşam kalitesi puanı ortalama $77,1 \pm 7,9$, uyku kalitesi kötü olanların ise $71,2 \pm 15,8$ olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,372$). Uyku kalitesi iyi olan hastaların ebeveynleri tarafından bildirilen yaşam kalitesi puanı ortalama $76,1 \pm 9,7$ iken uyku kalitesi kötü olanların ise $72,7 \pm 19,1$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,767$) (Tablo 21).

Tablo 21: SLE tanılı hastaların uyku kalitesine göre melatonin düzeyi, çocuk ve ebeveyn tarafından bildirilen yaşam kalitesinin karşılaştırılması

		Uyku Kalitesi		p değeri
		İyi (n=11)	Kötü (n=19)	
Melatonin (ng/ml)	Ort.±SS	103,0±39,3	111,4±35,9	0,412
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	107,6 (35,2-168,4)	119,9 (48,7-160,8)	
Yaşam kalitesi ÖTP-Çocuk	Ort.±SS	77,1±7,9	71,2±15,8	0,372
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	79,3 (64,1-85,9)	72,8 (28,3-94,6)	
Yaşam kalitesi ÖTP-Ebeveyn	Ort.±SS	76,1±9,7	72,7±19,1	0,767
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	75,0 (60,9-90,2)	73,9 (31,5-100)	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, ÖTP: Ölçek toplam puanı

Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı hastaların uyku kalitesi ve melatonin düzeyine bakıldığında uyku kalitesi iyi olanların ortalama melatonin düzeyi 94,4±42 ng/ml iken uyku kalitesi kötü olanların 113,0±35,5 ng/ml olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,286). Uyku kalitesi iyi olan çocukların kendi bildirdikleri yaşam kalitesi puanı ortalama 81,1±9,8, uyku kalitesi kötü olanların ise 70,2±12,6 olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,185). Uyku kalitesi iyi olan hastaların ebeveynleri tarafından bildirilen yaşam kalitesi puanı ortalama 79,1±11,4 iken uyku kalitesi kötü olanların ise 73,7±15,3 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,703) (Tablo 22).

Tablo 22: Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı hastaların uyku kalitesine göre melatonin düzeyi, çocuk ve ebeveyn tarafından bildirilen yaşam kalitesinin karşılaştırılması

		Uyku Kalitesi		p değeri
		İyi (n=11)	Kötü (n=19)	
Melatonin (ng/ml)	Ort.±SS	94,4±42,0	113,0±35,5	0,286
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	113,7 (1,1-170,2)	111,7 (37,7-163,2)	
Yaşam kalitesi ÖTP-Çocuk	Ort.±SS	81,1±9,8	70,2±12,6	0,185
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	79,3 (64,1-97,8)	72,3 (28,3-94,6)	
Yaşam kalitesi ÖTP-Ebeveyn	Ort.±SS	79,1±11,4	73,7±15,3	0,703
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	81,0 (51,1-100,0)	75,0 (31,5-100,0)	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, ÖTP: Ölçek toplam puanı

Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarının Değerlendirilmesi

SLE hastalarının çalışmaya alındığı andaki klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde 16'sında (%53,3) renal tutulum, üçünde (%10,0) cilt bulgusu, üçünde (%10,0) hemolitik anemi, üçünde (%10,0) nörolojik tutulum, üçünde (%10,0) kas-iskelet tutulumu, ikisinde (%6,7) serözit, birinde (%3,3) trombositopeni ve birinde (%3,3) lökopeni vardı. Hastaların 16'sında (%53,3) ANA pozitifliği, sekizinde (%26,7) C3 düşüklüğü, dördünde (%13,3) Anti-ds DNA pozitifliği, ikisinde (%6,7) anti-Sm pozitifliği, ikisinde (%6,7) C4 düşüklüğü ve birinde (%3,3) antikardiyolipin IgM pozitifliği vardı (Tablo 23).

Tablo 23: SLE tanılı hastaların çalışmaya alındığı andaki klinik ve laboratuvar özellikleri

Klinik bulgular	Sayı	Yüzde
• Renal tutulum	16	53,3
• Cilt bulgusu	3	10,0
• Hemolitik anemi	3	10,0
• Nörolojik tutulum	3	10,0
• Kas-iskelet	3	10,0
• Serözit	2	6,7
• Trombositopeni	1	3,3
• Lökopeni	1	3,3
Laboratuvar bulguları		
• ANA pozitifliği	16	53,3
• Anti-ds DNA	4	13,3
• Anti-Sm	2	6,7
• C3 düşüklüğü	8	26,7
• C4 düşüklüğü	2	6,7
• Antikardiyolipin IgM	1	3,3
• Antikardiyolipin IgG	0	0,0

SLE: Sistemik lupus eritematozus, ANA: Antinükleer antikor, C3: Kompleman 3, C4: Kompleman 4

Sistemik lupus eritematozus tanılı hastaların aktivite skorları SLEDAI'ye göre değerlendirildiğinde 14'ünde (%46,7) aktivite gözlenmemiş olup 10'unda (33,3) hafif aktivite ve altısında (%20,0) orta aktivite görüldü (Tablo 24). Yüksek ve çok yüksek aktivitesi olan hasta yoktu.

Tablo 24: SLE tanılı hastaların çalışmaya alındığı andaki hastalık aktivite durumları

	Sayı	Yüzde
Aktivite yok (SLEDAI 0)	14	46,7
Hafif aktivite (SLEDAI 1-5)	10	33,3
Orta aktivite (SLEDAI 6-10)	6	20,0
Yüksek aktivite (SLEDAI 11-19)	0	0
Çok yüksek aktivite (SLEDAI ≥ 20)	0	0

SLE: Sistemik lupus eritematozus, SLEDAI: Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi

Sistemik lupus eritematozus tanılı hastalardan hastalık aktivitesi olmayanların melatonin düzeyi ortalaması $122,7 \pm 31,8$ hafif aktiviteye sahip olanların $96,2 \pm 37,5$ ve orta aktiviteye sahip olanların ise $96,8 \pm 40,1$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark yoktu ($p=0,0183$). Hastalık aktivitesi olmayan hastaların kendi bildirdikleri yaşam kalitesi puanı ortalamaları $76,7\pm10,5$ hafif aktiviteye sahip olanların $66,2\pm17,8$ ve orta aktiviteye sahip olanların ise $77,4\pm8,1$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,150$). Hastalık aktivitesi olmayan hastaların ebeveynleri tarafından bildirilen yaşam kalitesi puanı ortalamaları $79,6\pm14,6$ hafif aktiviteye sahip olanların $64,2\pm17,3$ ve orta aktiviteye sahip olanların ise $77,0\pm11,5$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,148$) (Tablo 25).

Tablo 25: SLE tanılı hastaların hastalık aktivite durumlarına göre melatonin ve yaşam kalitesi puanlarının karşılaştırılması

		SLEDAİ			p değeri
		Aktivite yok (n=14)	Hafif aktivite (n=10)	Orta aktivite (n=6)	
Melatonin (ng/ml)	Ort.±SS	122,7±31,8	96,2±37,5	96,8±40,1	0,183
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	129,5 (56,7-168,4)	91,8 (45,5-151,8)	108,9 (35,2-135,3)	
Yaşam kalitesi ÖTP-Çocuk	Ort.±SS	76,7±10,5	66,2±17,8	77,4±8,1	0,150
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	78,3 (52,2-94,6)	66,3 (28,3-91,3)	78,3 (66,3-85,9)	
Yaşam kalitesi ÖTP-Ebeveyn	Ort.±SS	79,6±14,6	64,2±17,3	77,0±11,5	0,148
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	83,7 (54,3-100)	70,7 (31,5-81,5)	75,5 (63,0-90,2)	

SLE: Sistemik lupus eritematozus, SLEDAİ: Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, ÖTP: Ölçek toplam puanı

Sistemik lupus eritematozus tanılı hastaların melatonin değerleri ile hastaların kendilerinin ve ebeveynlerinin bildirdikleri yaşam kalitesi arasında korelasyon bulunmadı ($r=-0,131$ $p=0,500$), ($r=-0,145$ $p=0,453$) (Tablo 26).

Tablo 26: SLE hastalarında melatonin düzeyi ile çocuk ve ebeveyn tarafından bildirilen yaşam kalitesinin korelasyonu

		ÖTP-Çocuk	ÖTP-Ebeveyn
Melatonin	Korelasyon katsayısı	-0,131	-0,145
	p değeri	0,500	0,453

ÖTP: Ölçek toplam puanı, SLE: Sistemik lupus eritematozus

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarının Değerlendirilmesi

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısıyla izlemde olan hastaların çalışmaya alındığı andaki klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde 28'inde (%93,3) karın ağrısı, 20'sinde (%66,7) ateş, 12'sinde (%40,0) artrit, yedisinde (%23,3) göğüs ağrısı ve birinde (%3,3) miyalji vardı. Hastaların 19'unda (%63,3) serum amiloid A, 10'unda (%33,3) CRP ve üçünde (%10,0) ESH yüksekti ve birinde (%3,3) lökopeni vardı. Dört hastada (%13,3) ek romatolojik hastalık olup birer hastada İgA vaskülit ve sakroileit, iki hastada ise juvenil idyopatik artrit vardı. Hastaların birinde de (%3,3) apendektomi öyküsü bulunmaktaydı.

Hastalık şiddeti için ISSF'ye bakıldığında 28'i (%93,3) hafif şiddette hastalık ve ikisi (%6,7) ise orta şiddette hastalık olarak değerlendirildi. Ciddi şiddette hastalığı olan yoktu (Tablo 27).

Tablo 27: Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile hastalık şiddetleri

Klinik bulgular	Sayı	Yüzde
• Karın ağrısı	28	93,3
• Ateş	20	66,7
• Artrit	12	40,0
• Göğüs ağrısı	7	23,3
• Miyalji	1	3,3
Laboratuvar bulguları		
Serum amiloid A	19	63,3
CRP	10	33,3
ESH	3	10,0
Lökopeni	1	3,3
Trombositopeni	0	0,0
Apendektomi öyküsü	1	3,3
Ek romatolojik hastalık	4	13,3
Ailesel Akdeniz Ateşi hastalık şiddeti		
• Hafif hastalık	28	93,3
• Orta hastalık	2	6,7
• Ciddi hastalık	0	0

Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı hastalardan hastalık şiddeti hafif olanların melatonin düzeyi ortalaması $106,2 \pm 41,5$ ng/ml orta şiddetli olanların $127,2 \pm 14,9$ ng/ml olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,650$). Hastalık şiddeti hafif olan hastaların kendi bildirdikleri yaşam kalitesi puanı ortalamaları $70,9 \pm 8,3$ orta şiddette olanların $72,8 \pm 3,1$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=1,000$). Hastalık şiddeti hafif olan hastaların ebeveynleri tarafından bildirilen yaşam kalitesi puanı ortalamaları $76,2 \pm 9,7$ orta şiddette olanların $71,2 \pm 2,3$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,257$) (Tablo 28).

Tablo 28: Ailesel Akdeniz Ateşi tanıli hastaların hastalık şiddeti durumlarına göre melatonin ve yaşam kalitesi puanlarının karşılaştırılması

		ISSF skorlaması		p değeri
		Hafif (n=28)	Orta (n=2)	
Melatonin (ng/ml)	Ort.±SS	106,2±41,5	127,2±14,9	0,650
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	116,8 (24,2-163,2)	127,2 (116,7-137,7)	
Yaşam kalitesi ÖTP-Çocuk	Ort.±SS	70,9±8,3	72,8±3,1	1,000
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	73,9 (52,2-84,8)	72,8 (70,7-75,0)	
Yaşam kalitesi ÖTP-Ebeveyn	Ort.±SS	76,2±9,7	71,2±2,3	0,257
	Ortanca (Minimum-Maksimum)	76,1 (44,6-92,4)	71,2 (69,6-72,8)	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, ÖTP: Ölçek toplam puanı, ISSF: *International Severity Score for FMF*- Ailesel Akdeniz Ateşi için Uluslararası Ciddiyet Puanı

Ailesel Akdeniz Ateşi tanıli hastaların melatonin değerleri ile hastaların ve ebeveynlerin bildirdikleri yaşam kalitesi arasında korelasyon bulunmamaktadır ($r=-0,298$ $p=0,117$), ($r=-0,364$ $p=0,052$) (Tablo 29).

Tablo 29: Ailesel Akdeniz Ateşi tanıli hastalarında melatonin düzeyi ile çocuk ve ebeveyn tarafından bildirilen yaşam kalitesinin korelasyonu

		ÖTP-Çocuk	ÖTP-Ebeveyn
Melatonin	Korelasyon katsayısı	-0,298	-0,364
	p değeri	0,117	0,052

ÖTP: Ölçek toplam puanı

5. TARTIŞMA

Sistemik lupus eritematozus ve AAA hastalarında uyku kalitesi, melatonin ve hastalık aktivitesinin birbiri ile olan ilişkisinin araştırılmasının amaçlandığı bu çalışmaya 12 yaşından büyük 30'ar SLE, AAA ve herhangi bir hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı çocuk alındı. Hastalık aktiviteleri SLE için SLEDAI ve AAA için Uluslararası Ciddiyet Puanı ile hesaplanıp uyku kalitesi PUKİ, yaşam kalitesi ise ÇİYKÖ ile değerlendirildi.

Sistemik lupus eritematozus, kızlarda erkeklerden daha sık görülmekte olup 2018'de yapılan bir derlemede SLE tanılı çocuklarda kız/erkek oranının 3,6-5,3:1 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir. Cinsiyet üstünlüğünün, başlangıç yaşı küçük olanlarda giderek daha azaldığı ve ergenlik öncesi SLE tanısı alan hastalarda her iki cinsiyette aynı oranda görüldüğü vurgulanmıştır. Birçok çalışmada bu hastalığın pubertal dönemde kızlarda daha fazla görülmesi (9-10:1) hormonal değişimlere bağlanmıştır [126]. Üreten ve ark.'nın 2010 yılında Türk ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının demografik, klinik ve mutasyon özelliklerini araştıran yetişkin ve çocuk içeren toplam 260 hastada yaptığı bir çalışmada kız/erkek oranı 1,85 olarak bulunmuştur [127]. Çalışmamıza 30 SLE hastası alınmış olup bunların 15'i kız idi. KTÜ Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı olarak literatürle benzer olarak bizim de SLE tanısıyla izlenmekte olan hastalarımızın kız/erkek oranı 1,91 olmasına karşın çalışmamıza 12 yaş üzerindeki tüm hastalar davet edilmiş olup araştırmaya katılmak için onam veren kız ve erkek hastalar eşit sayıda idi.

Sistemik lupus eritematozus her yaşta görülmekle birlikte ortalama tanı yaşı 12 olup beş yaş altında daha nadir bulgu vermektedir [17]. Hindistan'da 2023'de Chandwar ve ark. [128] tarafından yapılan bir derlemede SLE hastalarının ortalama tanı yaşı 14,7 yıl, Ravelli ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada Amerika, Meksika, Avrupa ve Japonya'daki merkezlerde takip edilen 387 SLE hastasının ortalama tanı yaşı 12.1 yıl olarak bildirilmiştir [129]. Ülkemizden [130] 101 AAA tanılı hastada yapılan bir çalışmada ise ortalama tanı yaşı 6,0 yıl olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların ortalama tanı yaşı daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde SLE'de 11,6 ve AAA'da 5,9 yıl idi.

Pittsburg Uyku Kalite İndeksi son aydaki uyku kalitesini ve rahatsızlığını değerlendiren bir ölçek olup uyku ve uykusuzluk çalışmaları için yapılması önerilen anketlerden biridir [114]. SLE tanılı 77 yetişkin hastada uyku kalitesine katkıda bulunan faktörleri ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesine etkilerini araştıran bir çalışmada PUKİ'ye göre hastaların %57,1'inde uyku kalitesinin kötü olduğu belirlenmiştir. Kötü uyku kalitesine sahip hastaların, yaşam kalitesi ölçeğindeki 'başkalarına yük alanı' dışında yaşam kalitesi ölçeğinin tüm alanlarında yaşam kalitesi anlamlı derecede düşük bulunmuş olup uyku kalitesiyle yaşam kalitesinin kötü olmasının bununla bağlantılı olduğu öne sürülmüştür [131]. AAA tanılı 174 yetişkin hastada uyku bozukluklarının görülme sıklığı ve uyku kalitesinin (PUKİ kullanılarak) değerlendirildiği bir çalışmada uyku kalitesinin %41,13 oranında kötü olduğu saptanmış olup hastaların sağlıklı kontrollere göre uyku kalitesinin daha kötü olduğu gösterilmiştir [8]. Çocukların Uyku Alışkanlıkları Anketi, klinikte çocuklarda uyku sorunlarının taranmasında kullanılabilecek anketlerden biridir [132]. AAA tanılı 51 çocuk hastada Çocukların Uyku Alışkanlıkları Anketi kullanılarak uyku sorunlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların toplam uyku puanları sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu da hasta olan grupta uyku sorunlarının daha fazla olduğuna işaret etmiştir [122]. Bizim çalışmamızda PUKİ kullanılmış olup uyku kalitesi hasta gruplarına göre karşılaştırıldığında hem SLE hem de AAA'da %63,3 hasta kötü uyku kalitesine sahipti. Hasta gruplarının uyku kalitesi sağlıklı kontrol grubuna göre daha kötüydü (sırasıyla $p<0001$, $p<0001$). Çalışmamızda kötü uyku kalitesi oranı yapılan diğer çalışmalardan daha yüksek olup hasta gruplarının oranı birbirine benzerdi. Hastalık aktivitesi yönünden SLE grubunda yüksek ve çok yüksek aktivitesi olan, AAA grubunda ise ciddi hastalık aktivitesi olan hastaların olmamasının çalışmanın sonucunu etkilediğini düşünmekteyiz.

Cinsiyetin uyku kalitesine etkisinin olup olmadığına yönelik değerlendirdiğimizde çalışmamızda kız çocukların %46,7'sinin, erkek çocukların ise %37,8'inin uyku kalitesi kötü idi. SLE tanılı erkeklerin %60'ının, kızların %66,7'sinin; AAA tanılı erkeklerin %53,3'ünün, kızların ise %73,3'ünün uyku kalitesi kötü idi. SLE ve AAA hastalarında uyku kalitesinin cinsiyete göre değişmediği görüldü. Literatür taramasında cinsiyetin uyku kalitesine etkisine yönelik bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Melatoninin hipokampal nöronlarda doğrudan etki yoluyla uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde ve antioksidan etkiyle otoimmün hastalıkların patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir [112][133]. Bilgin ve ark.'nın 2023'te 56 SLE tanılı yetişkin hastada plazma melatonin düzeyinin hastalık aktivitesi üzerine etkisini araştırdığı bir çalışmada melatonin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olmasına karşın melatonin ile hastalık aktivitesi arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır [134]. Musabak ve ark. tarafından 25 AAA tanılı yetişkin hastada ataksız dönemde melatonin düzeyleri araştırılmış, hastaların hem saat 03.30 hem de saat 10.00'daki düzeyleri aynı saatlerde ölçülen sağlıklı kontrollerin düzeylerinden daha yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda, melatoninin AAA immünotogenezinde rol oynayabileceğini ve daha kapsamlı çalışmaların gerektiğini belirtmişlerdir [14]. Melatonin düzeylerinin hastalık grupları, aktivitesi ve cinsiyet üzerine etkisi değerlendirildiğinde; çalışmamızda SLE, AAA ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama idrar melatonin düzeyleri (sırasıyla 108,2,107,6 ve 112,4 ng/ml) birbirlerine benzerdi. Grupların cinsiyete göre bakılan melatonin düzeyleri de birbirine yakındı (sırasıyla SLE (erkek):104,4, SLE (kız):111,7; AAA (erkek):110,2, AAA (kız):105,2; sağlıklı kontrol (erkek):116,7 ve sağlıklı kontrol (kız):123,1 ng/ml). Çalışmamızda hastalık aktivitesi açısından SLE hastalarında SLEDAI'ye göre yüksek ve çok yüksek aktiviteye sahip hastamızın, AAA hasta grubunda da ISSF skorlamasına göre ciddi şiddette hastamızın olmamasının sonuçları etkilediği kanaatindeyiz.

Hastaların tanı yaşı ve hastalık izlem süresi ile melatonin düzeyleri arasında bir ilişkisi olup olmadığına yönelik değerlendirme yaptığımızda; hasta gruplarının tanı yaşı ve hastalık izlem süresi ile melatonin düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmadı (SLE (tanı yaşı): $r=0,033$, SLE (izlem süresi): $r=-0,169$; AAA (tanı yaşı): $r=-0,061$, AAA (izlem süresi): $r=0,084$). Tanı yaşı ve izlem süresinin melatonin düzeylerine bir etkisinin olmadığı belirlendi. Literatür taramasında çocuklarda yukarıda sözü geçen durumlar ile melatonin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmadı.

Tanı yaşının uyku kalitesine etkisinin olup olmadığı değerlendirildiğinde; SLE tanılı 48 çocuk hastada çocukların uyku alışkanlıkları anketi ile uyku alışkanlıklarının incelendiği bir çalışmada uyku süresi ile hastalığın başlangıç yaşı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0,40$) [135]. Çalışmamızda uyku kalitesi için PUKİ

kullanılmış olup hastaların tanı yaşı ile uyku kalitesi karşılaştırıldığında; kötü uyku kalitesi olan SLE hastalarında tanı yaşı ortalaması 11,8 yıl, AAA'da ise 5,7 yıl idi. Hem SLE hem de AAA tanılı hastalarda tanı yaşının uyku kalitesi üzerine herhangi bir etkisi yoktu. Çalışmamızdaki anketin daha önceki yapılan anketlerden farklı olmasının yanı sıra hastalık aktivitesi açısından SLE ve AAA hastalarında aktivitesi yüksek hastamızın olmamasının sonuçlara yansıdığı düşüncesindeyiz.

Çocuk ve ergenlerin son bir ayını sorgulamakta olan ÇİYKÖ'den tüm başlıklardan alınan toplam puan ne kadar yüksekse sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyidir [125]. Çocukluk çağı başlangıçlı 60 SLE hastasında ağrı, yorgunluk ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran bir çalışmada hastalık kontrol grubu olarak seçilen artritli hastalar ve sağlıklı çocuklardan oluşan popülasyonla karşılaştırıldığında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin SLE hastalarında daha düşük olduğu belirlenmiştir [136]. AAA tanılı 129 çocukta ÇİYKÖ kullanılarak yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada AAA hastalarının sağlıklı kontrollere göre yaşam kalitesi puanları daha düşük bulunmuştur. Bu durum AAA hastalarında yaşam kalitesinin sağlıklı kontrollere göre daha kötü olduğunu göstermektedir [137]. Çalışmamızda SLE tanılı hastaların ÇİYKÖ'ye göre hesaplanan ölçek toplam puanı ortalama 73,3, AAA'nın 71,1 ve sağlıklı kontrol grubundakilerin ise 85,2 idi. Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde hem SLE hem de AAA hastalarının puanları dolayısıyla yaşam kalitesi sağlıklı kontrol grubundan daha düşük bulundu.

Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği hem çocuklar hem de ebeveynler tarafından doldurulmakta ve tüm başlıklardan alınan toplam puanla sağlıkla ilgili yaşam kalitesi değerlendirilmektedir. Alınan toplam puan ne kadar yüksekse sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o derece iyidir [125]. SLE tanılı 48 çocuk hasta ile ÇİYKÖ kullanılarak yapılan cilt hastalığının yaşam kalitesi üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada hastanın kendi bildirdikleri ve ebeveynleri tarafından bildirilen ÇİYKÖ sonucu arasında bir uyum olduğu bulunmuş olup bakım verenlerin ve hastaların hastalık hakkında benzer fikirleri olduğu gösterilmiştir [138]. Çalışmamızda çocukların ebeveynleri tarafından bildirilen ÇİYKÖ'ye göre hesaplanan yaşam kalitesi puanları karşılaştırıldığında; AAA hastalarının ebeveynleri tarafından bildirilen hastaların yaşam kalitesi sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p=0,047$). SLE hastaları ile

ebeveynlerinin ölçek puanlarının birbirine yakın olması, ebeveynler ile çocuklarının yaşam kalitesi hakkında ortak görüşe sahip olduğunu düşündürdü.

Uyku kalitesi, melatonin düzeyi ve yaşam kalitesinin birbiri üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirildiğinde; uyku kalitesi kötü olan çocukların kendi bildirdikleri ÇİYKÖ puanı uyku kalitesi iyi olanlara göre daha düşüktü. Bu bulgu kötü uyku kalitesi olan çocuklarda yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu gösterdi ($p<0,0001$). Uyku kalitesinin kötü olmasının, melatonin düzeyi ya da ebeveynlerin bildirdiği ÇİYKÖ puanını etkilemediği görüldü. Bu sonuç ebeveynlerin çocuklarının hastalığı, uyku düzeni ve yaşam tarzı hakkında çocuğundan daha iyimser düşüncede olduğunu düşündürdü. Yukarıda sözü edilen karşılaştırma hasta grupları arasında yapıldığında hem SLE hem de AAA tanılı hastalarda kötü uyku kalitesinin, melatonin düzeyini ya da yaşam kalitesini etkilemediği görüldü ($p>0,05$). Çalışma grubumuzda yüksek hastalık şiddetinde hasta olmamasının sonuçları etkilediği düşüncesindeyiz. Literatür incelemesinde benzer bir karşılaştırmayı içeren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Hastalık aktivitesi için SLE hastalarında SLEDAI kullanılmakta olup alınan toplam puanın 0 olması aktivite yok, 1-5 olması hafif aktivite, 6-10 olması orta aktivite, 11-19 olması yüksek aktivite ve ≥ 20 olması ise çok yüksek aktivite olarak değerlendirilmektedir. Cann ve ark.'nın Avustralya'da SLE tanılı çocuklarla yaptığı bir kohort çalışmasında (Avustralya pediatrik popülasyonunda SLE ile ilgili yeterli veri olmaması sebebiyle çalışma yapılmıştır) SLEDAI'ye göre hastalar başlangıçta yüksek aktivitede olup 4,2 yıl izlem sonunda hafif aktivitede olarak gözlenmiştir [139]. Şahin ve ark.'nın yaptığı erken ve geç başlangıçlı 12 yaş üzerinde 43 pediatrik SLE hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise hastaların SLEDAI ortalamasının başvuruda orta aktivitede, 2,8 yıl izlem sonrasında ise hafif aktivitede olduğu gözlenmiştir [140]. Çalışmamızda SLE hastaların aktivite skorları değerlendirildiğinde %46,7'sinde aktivite gözlenmemiş olup %33,3'ünde hafif aktivite ve %20'sinde orta aktivite görüldü. Çalışma grubumuzda yüksek ve çok yüksek aktivitesi olan hasta yoktu.

Hastalık aktivitesinin melatonin düzeyi ve yaşam kalitesi üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirildiğinde, hastalık aktivitesinin yüksek olmasının olumsuz etkisi

olduğuna ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Robeva ve ark.'nın SLE tanılı 111 yetişkinde melatonin düzeylerini araştırdığı bir çalışmada melatonin düzeylerinin SLE'li hastalarda azaldığını ve melatonin konsantrasyonunun hastaların SLEDAI puanı ile ters ilişkide olduğunu göstermişlerdir [121]. Eid ve ark. tarafından SLE tanılı 100 çocukta daha önce yayınlanmış normatif verilerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ÇİYKÖ'ye göre hesaplanan yaşam kalitesi puanı hastalarda daha düşük bulunmuştur. SLEDAI puanına göre hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda (%23 hasta), düşük olanlara (%77 hasta) göre daha düşük yaşam kalitesi olduğu gösterilmiştir [141]. Çalışmamızda SLE hastaların SLEDAI ile hesaplanan hastalık aktivitesinin melatonin düzeyleri ya da yaşam kalitesi üzerinde herhangi bir etkisi görülmedi. SLE tanılı hastaların melatonin düzeyleri ile hastaların kendilerinin ve ebeveynlerinin bildirdikleri yaşam kalitesi arasında da herhangi bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $r=-0,131$, $r=-0,145$). Çalışmamızda yüksek ve çok yüksek aktivitesi olan SLE hastamızın olmamasının sonuçları etkilediği kanaatindeyiz.

Hastalık aktivitesinin, melatonin düzeyleri ve yaşam kalitesi üzerine etkisi olup olmadığına bakıldığında; Sönmez ve ark. tarafından yapılan 130 AAA tanılı çocukta yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada AAA hastalık şiddeti Pras puanlamasıyla ölçülmüş olup hastalık şiddeti yüksek olan hastaların yaşam kalitesinin kötü olduğu gösterilmiştir [142]. Çalışmamızda AAA hastaların ISSF ile hesaplanan hastalık aktivitesinin melatonin düzeyleri ya da yaşam kalitesi üzerine herhangi bir etkisi görülmedi. AAA tanılı hastalarda melatonin düzeyleri ile yaşam kalitesi arasında da herhangi bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $r=-0,298$, $r=-0,364$). Bildiğimiz kadarıyla AAA tanılı çocuklarda melatonin düzeylerinin, hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Sonuç olarak SLE hastaları sağlıklı kontrollerden daha kötü uyku kalitesine ve daha düşük yaşam kalitesine sahip olmakla birlikte melatonin düzeyleriyle arasında herhangi bir ilişki yoktu. SLE hastalarının ortalama melatonin düzeyleri kontrollerle benzer düzeydeydi. SLE'de hastalık aktivitesinin melatonin düzeyleri ya da yaşam kalitesi üzerinde herhangi bir etkisi görülmediği gibi melatonin düzeyleri ile yaşam kalitesi arasında da herhangi bir ilişki yoktu. Hasta grubunda yüksek ve çok yüksek hastalık aktivitesinin olmamasının tüm bu sonuçları etkilediğini düşünmekteyiz.

Yüksek aktivitesi olan ve daha fazla sayıda hastanın araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Çocuk Romatolojisi Polikliniğine başvuran 12 yaşından büyük 30'ar SLE ve AAA tanılı hasta ile yaş ve cinsiyeti benzer kronik hastalığı olmayan sağlıklı 30 çocuğun uyku kalitesi, melatonin ve hastalık aktivitesinin birbirleri ile ilişkisini değerlendirdik.

1. Sistemik lupus eritematozus ve AAA tanılı hastaların %50'si erkek idi. SLE hastalarının yaş ortalaması 15,7 yıl, AAA tanılıların 15,6 yıl idi. Tanı yaşına bakıldığında SLE'de 11,6 yıl, AAA'da 5,9 yıl olup izlem süresi SLE'de 4,1 yıl iken AAA'da 9,7 yıl idi.
2. Uyku kalitesi PUKİ ile değerlendirilmiş olup hem SLE hem de AAA hastalarının %63,3'ü kötü uyku kalitesine sahipti. Hasta gruplarının uyku kalitesi sağlıklı kontrol grubuna göre daha kötüydü (sırasıyla $p<0001$; $p<0001$).
3. Sistemik lupus eritematozus ve AAA hastalarında uyku kalitesinin cinsiyete göre değişmediği tespit edildi.
4. Sistemik lupus eritematozus, AAA ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama idrar melatonin düzeyleri sırasıyla 108,2,107,6 ve 112,4 ng/ml idi. Melatonin düzeylerinin gruplar arasında benzer olduğu ve cinsiyet farklılığı gözetmediği görüldü.
5. Sistemik lupus eritematozus ve AAA hastalarında tanı yaşı ve izlem süresinin melatonin düzeylerine ve uyku kalitesine bir etkisinin olmadığı saptandı.
6. Yaşam kalitesi ÇİYKÖ ile değerlendirilmiş olup hastaların kendi bildirdikleri yaşam kalitesi puanı SLE tanılı olanlarda ortalama 73,3, AAA hastalarında 71,1 ve sağlıklı kontrol grubunda 85,2 idi. Hasta gruplarının kendi bildirdikleri yaşam kalitesi puanının sağlıklı kontrol grubundan daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,002$; $p<0,0001$). Hasta gruplarının birbirlerine üstünlüğü yoktu.
7. Hastaların ebeveynleri tarafından bildirilen ÇİYKÖ'ye göre hesaplanan yaşam kalitesi puanları SLE, AAA ve sağlıklı kontrol grubunda birbirine benzer idi (sırasıyla 73,9, 75,8 ve 80,7). AAA hastalarının ebeveynleri tarafından bildirilen yaşam kalitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,047$).

8. Uyku kalitesi kötü olan çocukların kendi bildirdikleri ÇİYKÖ puanının uyku kalitesi iyi olanlara göre daha düşük olduğu görüldü ($p<0,0001$). Bu da kötü uyku kalitesi olan çocuklarda yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu gösterdi ($n=90$).
9. Uyku kalitesinin kötü olmasının, melatonin düzeyi ya da ebeveynlerin bildirdiği ÇİYKÖ puanını etkilemediği görüldü ($n=90$).
10. Hem SLE hem de AAA hastalarında kötü uyku kalitesinin, melatonin düzeyini ya da yaşam kalitesini etkilemediği saptandı.
11. Sistemik lupus eritematozus hastalarının aktivite puanları için SLEDAI kullanılmış olup hastaların %46,7'sinde aktivite olmayıp %33,3'ünde hafif aktivite ve %20'sinde orta aktivite saptanırken yüksek ve çok yüksek aktivitesi olan hasta yoktu.
12. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının hastalık şiddeti ISSF ile değerlendirilmiş olup hastaların %93,3'ü hafif şiddette ve %6,7'si orta şiddette idi. Ciddi şiddette olan hasta yoktu.
13. Sistemik lupus eritematozus ve AAA hastalarının hastalık aktivitesinin melatonin düzeyleri ya da yaşam kalitesi üzerine herhangi bir etkisi yoktu.
14. Sistemik lupus eritematozus ve AAA tanılı hastaların melatonin düzeyleri ile yaşam kalitesi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızın Güçlü Yönleri

Bildiğimiz kadarıyla;

- Sistemik lupus eritematozus ve AAA tanılı çocuk hastalarda uyku kalitesinin PUKİ ile değerlendirildiği ilk çalışma
- Ailesel Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda yaşam kalitesi ile hastalık aktivitesinin ISSF ile değerlendirilerek karşılaştırıldığı ilk çalışma
- Sistemik lupus eritematozus ve AAA hastalarında cinsiyetin uyku kalitesine etkisinin araştırıldığı ilk çalışma
- Sistemik lupus eritematozus ve AAA tanılı çocuklarda uyku ve yaşam kalitesi, hastalık aktivitesi ve melatoninin birbiri ile olan ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışma olması çalışmamızın güçlü yanlarıdır.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

- Sistemik lupus eritematozus hastalarında yüksek ve çok yüksek aktiviteye ve AAA tanılılarda ciddi hastalık şiddeti olan hastamızın olmaması
- Çalışmaya alınan hasta sayısının düşük olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.



7. EKLER

EK-1: ACR SLE sınıflama ölçütü-2019

Başlangıç Ölçütü Hep-2 hücresinde ANA titresi 1/80 ve üzeri olması ya da eşdeğer test pozitifliği			
Bu ölçütü sağlamıyorsa SLE olarak değerlendirme Bu ölçütü sağlıyorsa ek ölçütleri araştır			
Ek Ölçütler - Eğer SLE'den başka açıklanabilen bir neden varsa ölçüt olarak sayılmamalıdır. - Bu ölçütlerin en az bir kez görülmesi yeterlidir. - SLE olarak sınıflayabilmek için en az bir klinik ölçüte ek olarak 10 ve üzeri puan koşulu sağlanmalıdır. - Bu ölçütlerin eş zamanlı ortaya çıkması gerekli değildir. - Aynı başlık altındaki ölçütlerden en yüksek puanı olan ölçüt skorlamaya alınmalıdır.			
Klinik Ölçütler	Puan	İmmünolojik Ölçütler	Puan
Konstitüsyonel Ateş	2	Antifosfolipid antikorlar Antikardiyolipin antikoru ya da	2
Hematolojik - Lökopeni - Trombositopeni - Otoimmün hemolitik anemi	3 4 4	- Anti beta 2 glikoprotein 1 antikoru ya da - Lupus antikoagülanı	
Nöropsikiyatrik - Deliryum - Psikoz - Nöbet	2 3 5	Kompleman düşüklüğü - C3 ya da C4 düşüklüğü - C3 ve C4 düşüklüğü	3 4
Mukokutanöz - Skar bırakmayan alopesi - Oral ülserler - Subakut kutanöz ya da diskoid lupus - Akut kutanöz lupus	2 2 4 6	SLE spesifik antikorlar - Anti-ds DNA ya da - Anti-Smith antikoru	6
Serozal - Plevral/perikardiyal efüzyon - Akut perikardit	5 6		
Kas-iskelet Eklem tutulumu	6		
Renal - Proteinüri >0,5g/24sa - Renal biyopside sınıf 2 ya da 5 lupus nefriti - Renal biyopside sınıf 3 ya da 4 lupus nefriti	4 8 10		
Başlangıç ölçütünü sağlayan hastalar 10 ve üzeri puana sahipse SLE tanısı alır.			

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus, ANA: Anti-nükleer Antikor, C3: Kompleman 3, C4: Kompleman 4, Anti-dsDNA: Anti-çift sarmal DNA, Anti-Sm: Anti-Smith

EK-2: Tel-Hashomer tanı ölçütleri

Major ölçütler:	Minör ölçütler:
1. Peritonit, sinovit ya da plörit/perikarditin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları 2. Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması 3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt	1. Tekrarlayan ateş atakları 2. Erizipel benzeri eritemin varlığı 3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü
Kesin tanı: 2 majör ya da 1 majör +2 minör ölçüt	
Muhtemel tanı: 1 majör + 1 minör ölçüt	

EK-3: Livneh ölçütleri

Major ölçütler:	Minör ölçütler:
1. Yaygın peritonit 2. Plörit (tek taraflı) ya da perikardit 3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 4. Yalnızca ateş 5. İnkomplet abdominal ataklar	1. İnkomplet göğüs ağrısı atakları 2. İnkomplet artrit atakları 3. İnkomplet karın ağrısı atakları 4. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı 5. Kolşisine iyi cevap
Destekleyici Ölçütler:	
1. Ailesinde AAA bulunması 2. Etnik köken 3. Atakların 20 yaşından önce başlaması 4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi 5. Atakların kendiliğinden geçmesi 6. Ataklar arası semptom olmaması	7. Geçici inflamasyonu gösteren anormal test yanıtı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı) 8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri 9. Gereksiz laparotomi ya da apendektomi varlığı 10. Akraba evliliği
Kesin tanı: 1 major ölçüt ya da en az 2 minör ölçüt ya da 1 minör + 5 destekleyici ölçüt ya da 1 minör ve destekleyici ölçütlerden ilk 5'inden 4 tanesinin bulunması gerekir.	

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, SAA: Serum amiloid A

EK-4: Yalçinkaya-Özen Ölçütleri

Ateş	≥3 kez, 6-72 saat süren, aksiller >38 ⁰ C ölçülen ateş
Karın ağrısı	≥3 kez, 6-72 saat süren karın ağrısı
Göğüs ağrısı	≥3 kez, 6-72 saat süren göğüs ağrısı
Artrit	≥3 kez, 6-72 saat süren artrit, oligoartrit
Aile öyküsü	
Kesin tanı: 5 ölçütten 2'sinin olması	

EK-5: Pras tarafından oluşturulan hastalık şiddet skrlama sistemi

Parametre	Özellik	Skor
Başlangıç Yaşı (yıl)	>31 21-31 11-20 6-10 <6	0 1 2 3 4
Aylık Atak Sayısı	<1 1-2 >2	1 2 3
Artrit	Akut Uzamış	2 3
Erizipel Benzeri Döküntü	Var	2
Amiloidoz	Var	3
Kolşisin Dozu (mg)	1 1,5 2 >2	1 2 3 4
3-5 puan hafif, 6-9 puan orta, 10 ve üzeri puan ciddi hastalığı gösterir.		

EK-6: Mor tarafından oluşturulan hastalık şiddet skorum sistemi

Klinik özellik	Puan
Tek bir atakta birden fazla bölge tutulumu (atakların en az dörtte birinde)	1
Hastalık seyri boyunca ikiden fazla bölge tutulumu	1
Hastalık seyri boyunca iki ya da daha fazla plevral tutulum olan atak	1
Hastalık başlangıç yaşının on ya da daha az olması	1
Kolşisin dozu - Gereken dozdan daha düşük doz - Gereken doz - Gereken dozdan daha yüksek doz	0 1 2
≥ 3 puan şiddetli; 2 puan orta şiddette; ≤ 1 puan hafif şiddette hastalık	

EK-7: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

1	Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?																																																																		
2	Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? dakika																																																																		
3	Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?																																																																		
4	Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) saat																																																																		
5	Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?																																																																		
	<table border="0"> <tr> <th></th> <th>Haftada</th> <th>Hiç</th> <th>1'den az</th> <th>1 - 2 kez</th> <th>3'ten çok</th> </tr> <tr> <td>a</td> <td>30 dakika içinde uykuya dalamadınız</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> <tr> <td>b</td> <td>Gece yarısı veya sabah erkenden uyanınız</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> <tr> <td>c</td> <td>Tuvalete gittiniz</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> <tr> <td>d</td> <td>Rahat bir şekilde nefes alı veremediniz</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> <tr> <td>e</td> <td>Aşırı derecede üşüdünüz</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> <tr> <td>f</td> <td>Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> <tr> <td>g</td> <td>Kötü rüyalar gördünüz</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> <tr> <td>h</td> <td>Ağrı duydunuz</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> <tr> <td>* i</td> <td>Diğer nedenler</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> <tr> <td>j</td> <td>Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> </table>		Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok	a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyanınız	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	c	Tuvalete gittiniz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	d	Rahat bir şekilde nefes alı veremediniz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	g	Kötü rüyalar gördünüz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	h	Ağrı duydunuz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	* i	Diğer nedenler	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok																																																														
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyanınız	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														
c	Tuvalete gittiniz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														
d	Rahat bir şekilde nefes alı veremediniz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														
h	Ağrı duydunuz	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														
* i	Diğer nedenler	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														
6	Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.																																																																		
	☐ 0 Çok iyi ☐ 1 Oldukça iyi ☐ 2 Oldukça kötü ☐ 3 Çok kötü																																																																		
7	Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?																																																																		
	☐ 0 Hiç ☐ 1 Haftada 1'den az ☐ 2 Haftada 1 - 2 kez ☐ 3 Haftada 3'ten çok																																																																		
8	Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?																																																																		
	☐ 0 Hiç ☐ 1 Haftada 1'den az ☐ 2 Haftada 1 - 2 kez ☐ 3 Haftada 3'ten çok																																																																		
9	Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?																																																																		
	☐ 0 Hiç problem oluşturmadı ☐ 2 Bir dereceye kadar problem oluşturdu ☐ 1 Yalnızca çok az bir problem oluşturdu ☐ 3 Çok büyük bir problem oluşturdu																																																																		
10	Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?																																																																		
	☐ 0 Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok ☐ 2 Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil ☐ 1 Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var ☐ 3 Partner aynı yatakta																																																																		
11	Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.																																																																		
	<table border="0"> <tr> <th></th> <th>Haftada →</th> <th>Hiç</th> <th>1'den az</th> <th>1 - 2 kez</th> <th>3'ten çok</th> </tr> <tr> <td>a</td> <td>Gürültülü horlama</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> <tr> <td>b</td> <td>Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> <tr> <td>c</td> <td>Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> <tr> <td>d</td> <td>Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> <tr> <td>e</td> <td>Diğer huzursuzluklarınız:</td> <td>☐0</td> <td>☐1</td> <td>☐2</td> <td>☐3</td> </tr> </table>		Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok	a	Gürültülü horlama	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																														
	Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok																																																														
a	Gürültülü horlama	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3																																																														

*: Biz çalışmamızda açık uçlu soru olarak sorduk.

EK-8: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)
Ergen Değerlendirme Formu (13-18 Yaş)

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

Eğer sizin için hiçbir zaman sorun değilse 0

Eğer sizin için nadiren sorun oluyorsa 1

Eğer sizin için bazen sorun oluyorsa 2

Eğer sizin için sıklıkla sorun oluyorsa 3

Eğer sizin için hemen her zaman sorun oluyorsa 4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur. Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

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

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

Duygularımla ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissedirim	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4
Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşıyorum	0	1	2	3	4
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler	0	1	2	3	4
3. Yaşıtlarım benimle alay eder	0	1	2	3	4
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam	0	1	2	3	4
5. Yaşıtlarıma ayak uydurmakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4
Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unuturum	0	1	2	3	4
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim	0	1	2	3	4
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4

Ebeveyn Değerlendirme Formu (13-18 Yaş)

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

Eğer çocuğunuz için hiçbir zaman sorun değilse 0

Eğer çocuğunuz için nadiren sorun oluyorsa 1

Eğer çocuğunuz için bazen sorun oluyorsa 2

Eğer çocuğunuz için sıklıkla sorun oluyorsa 3

Eğer çocuğunuz için hemen her zaman sorun oluyorsa 4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur. Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

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

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

Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissetmek	0	1	2	3	4
4. Uyu ile ilgili zorluklar	0	1	2	3	4
5. Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak	0	1	2	3	4
Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşlıları ile geçimi	0	1	2	3	4
2. Yaşlılarının onunla arkadaş olmak istememesi	0	1	2	3	4
3. Yaşlıları tarafından alay edilmesi	0	1	2	3	4
4. Yaşlılarının yapabildiği şeyleri yapamaması	0	1	2	3	4
5. Yaşlılarına ayak uyduramaması	0	1	2	3	4
Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatini toplayamaması	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unutması	0	1	2	3	4
3. Derslerinden geri kalması	0	1	2	3	4
4. Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi	0	1	2	3	4

8.KAYNAKLAR

1. Moorthy, L. N., Peterson, M. G. E., Harrison, M. J., et al. Quality of life in children with systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2007;16.8: 663-669.
2. Hiraki, L. T., Feldman, C. H., Liu, J., et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis-Rheumatism* 2012;64.8: 2669-2676.
3. Sticherling, M., Kuhn, A. Lupus Erythematosus. In: *Braun-Falco's Dermatology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2021; 1-17.
4. Ahn, G.E. and Ramsey-Goldman, R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *International Journal of Clinical Rheumatology* 2012; 7.2: 217.
5. Barut, K., Sahin, S., Kasapcopur, O, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatology International* 2018; 38: 67-74.
6. Ben-Chetrit, E. and Touitou, I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Care-Research* 2009; 61.10: 1447-1453.
7. Korkmaz, C., Cansu, D. U. and Cansu, G. B. Familial Mediterranean fever: the molecular pathways from stress exposure to attacks. *Rheumatology* 2020; 59.12: 3611-3621.
8. Kucuksahin, O., Omma, A., Ozdemirel, A. E., et al. Incidence of sleep disturbances in patients with familial Mediterranean fever and the relation of sleep quality with disease activity. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2018; 21.10: 1849-1856.
9. Reiter, R. J. Melatonin: clinical relevance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology- Metabolism* 2003; 17.2: 273-285.
10. Fusco, R., Siracusa, R., D'Amico, R., et al. Melatonin plus folic acid treatment ameliorates reserpine-induced fibromyalgia: An evaluation of pain, oxidative stress, and inflammation. *Antioxidants* 2019; 8.12: 628.
11. Zonana-Nacach, A., Roseman, J. M., McGwin, G., et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. *Lupus* 2000; 9.2: 101-109.

12. Tench, C. M., McCurdie, I., White, P. D. and D'Cruz, D. P. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000; 39.11: 1249-1254.
13. Zhao, C. N., Wang, P., Mao, Y. M., et al. Potential role of melatonin in autoimmune diseases. *Cytokine-Growth Factor Reviews* 2019; 48: 1-10.
14. Musabak, U., Kilciler, G., Uygun, A., et al. Melatonin and Its Day and Night Rhythm of Alterations in Familial Mediterranean Fever: A Brief Research Letter. *The Open Rheumatology Journal* 2011; 5: 13.
15. Ho Lee, Y., Witte, T., Momot, T., et al. The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta-analysis. *Arthritis-Rheumatism* 2005; 52.12: 3966-3974.
16. Tucker, L. B., Uribe, A. G., Fernandez, M., et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within Lumina, a multiethnic US cohort. *Lupus* 2008; 17.4: 314-322.
17. Klein-Gitelman, M. and Lane, J. C. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Petty, R. E. 7th Edition. 2015; 285-296.
18. Tsao, B. P. The genetics of human systemic lupus erythematosus. *Trends in Immunology* 2003; 24.11: 595-602.
19. Graham, R. R., Hom, G., Ortmann, W. and Behrens, T. W. Review of recent genome-wide association scans in lupus. *Journal of Internal Medicine* 2009; 265.6: 680-688.
20. Keni, N. *Retrospective Analysis of Clinical and Laboratory Data in Systemic Lupus Erythematosus Patients PhD Thesis*. Bursa Uludag University (Turkey): 2012.
21. Rubtsov, A. V., Rubtsova, K., Kappler, J. W. and Marrack, P. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9.7: 494-498.
22. Ulug, P., Oner, G., Kasap, B., Akbas, E. M. and Ozcicek, F. Evaluation of ovarian reserve tests in women with systemic lupus erythematosus. *American Journal of Reproductive Immunology* 2014; 72.1: 85-88.

23. Tsokos, G. C., Lo, M. S., Reis, P. C. and Sullivan, K. E. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology* 2016; 12.12: 716-730.
24. Teke, H. Ü., Cansu, D. Ü., Bal, C. and Korkmaz, C. Are regulatory t cell levels different in active and inactive sle patients? *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77: 1434.
25. Kaufman, T., Magosevich, D., Moreno, M. C., et al. Nucleosomes and neutrophil extracellular traps in septic and burn patients. *Clinical Immunology* 2017; 183: 254-262.
26. Yıldız, K. Netosis: Alternative Defense Method Used by Neutrophils to Fight Pathogen. *Turkiye Parazitoloji Dergisi* 2016; 40.3: 158-162.
27. Postal, M., Vivaldo, J. F., Fernandez-Ruiz, R., et al. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Immunology* 2020; 67: 87-94.
28. Caldas, C. A. M. and De Carvalho, J. F. The role of environmental factors in the pathogenesis of non-organ-specific autoimmune diseases. *Best Practice-Research Clinical Rheumatology* 2012; 26.1: 5-11.
29. Zandman-Goddard, G., Solomon, M., Rosman, Z., et al. Environment and lupus-related diseases. *Lupus* 2012; 21.3: 241-250.
30. Niaudet, P. and Salomon, R. Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatric Nephrology* 2009; 1127–1153.
31. Levy, D. M., and Kamphuis, S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatric Clinics* 2012; 59.2: 345-364.
32. Chiewchengchol, D., Murphy, R., Morgan, T., et al. Mucocutaneous manifestations in a UK national cohort of juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology* 2014; 53.8: 1504-1512.
33. Cardinali, C., Caproni, M., Bernacchi, E., Amato, L. and Fabbri, P. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus-the Italian experience. *Lupus* 2000; 9.6: 417-423.
34. Vera-Recabarren, M. A., García-Carrasco, M., Ramos-Casals, M. and Herrero, C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and

- chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. *British Journal of Dermatology* 2010; 162.1: 91-101.
35. Greco, C. M., Rudy, T. E. and Manzi, S. Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory. *Pain Medicine* 2003; 4.1: 39-50.
 36. Voulgarelis, M., Kokori, S. I., Ioannidis, J. P., et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2000; 59.3: 217-222.
 37. Thompson, J. L., Manore, M. M. and Vaughan, L. A. *The Science of Nutrition* 2010.
 38. Velo-García, A., Castro, S. G. and Isenberg, D. A. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *Journal of Autoimmunity* 2016; 74: 139-160.
 39. Sakarcan, A. and Stallworth, J. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case and review. *Pediatric Nephrology* 2001; 16: 672-674.
 40. Santacruz, J. C., Mantilla, M. J., Rueda, I., et al. A practical perspective of the hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Cureus* 2022; 14.3.
 41. Hiraki, L. T., Benseler, S. M., Tyrrell, P. N., Hebert, D., Harvey, E. and Silverman, E. D. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *The Journal of Pediatrics* 2008; 152.4: 550-556.
 42. Weening, J. J., D'agati, V. D., Schwartz, M. M., et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International* 2004; 65.2: 521-530.
 43. Benseler, S. M. and Silverman, E. D. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16.8: 564-571.
 44. Ward, N. K. Z., Linares-Koloffon, C., Posligua, A., et al. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus: an overview of the incidence, risk factors, diagnostic criteria, pathophysiology and treatment options. *Cardiology in Review* 2022; 30.1: 38-43.

45. Miner, J. J. and Kim, A. H. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics* 2014; 40.1: 51-60.
46. Sharda, N. Cardiac tamponade as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus in a child. *Cardiology in the Young* 2014; 24.1: 172-174.
47. Gomes, R. C., Silva, M. F., Kozu, K., et al. Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study. *Arthritis Care Research* 2016; 11:1736–1741.
48. Ogawa, E., Nagai, T., Sakuma, Y., Arinuma, Y. and Hirohata, S. Association of antibodies to the NR1 subunit of N-methyl-D-aspartate receptors with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology* 2016; 26.3: 377-383.
49. Hollander, M. C., Sage, J. M., Greenler, A. J., et al. International consensus for provisions of quality-driven care in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care-Research* 2013; 65.9: 1416-1423.
50. Richer, O., Ulinski, T., Lemelle, I., et al. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007; 66.2: 174-178.
51. Ebert, E. C. and Hagspiel, K. D. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2011; 45.5: 436-441.
52. Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Rahman, P., Ibañez, D. and Tam, L. S. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2003; 30.9: 1955-1959.
53. Leffler, J., Bengtsson, A. A. and Blom, A. M. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014; 73.9: 1601-1606.
54. Son, C. N., Lee, T. H., Bang, J. H., et al. The relationship between anti-C-reactive protein and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2018; 33.4: 823.
55. Fonseca, A. R., Gaspar-Elsas, M. I. C., Land, M. and Oliveira, S. K. Performance of the new SLICC classification criteria in juvenile systemic lupus

- erythematosus, in two observation periods: a Brazilian study. *Pediatric Rheumatology* 2014; 12.1: 1-2.
56. Hochberg, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40.9: 1725-1725.
 57. Aringer, M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. In: *Seminars in Arthritis And Rheumatism*. WB Saunders 2019;14-17.
 58. Brunner, H. I., Silverman, E. D., To, T., Bombardier, C. and Feldman, B. M. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46.2: 436-444.
 59. Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Kagal, A. and Hallett, D. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2000; 27.2: 377-379.
 60. Levy, D. M. and Kamphuis, S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatric Clinics* 2012; 59.2: 345-364.
 61. Tucker, L. B. Systemic lupus erythematosus in adolescence and young adulthood. *Adolescent and Young Adult Rheumatology In Clinical Practice* 2019; 107-117.
 62. Marks, S. D. and Tullus, K. Modern therapeutic strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Acta Paediatrica* 2010; 99.7: 967-974.
 63. La Paglia, G. M. C., Leone, M. C., Lepri, G., et al. One year in review 2017: systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2017; 35.4: 551-561.
 64. Aytaç, S., Batu, E. D., Unal, S., et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International* 2016; 36: 1421-1429.
 65. Anders, H. J. and Hiepe, F. Treatment options for refractory lupus nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2019; 14.5: 653.

66. Tufan, A. and Lachmann, H. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2020; 50.10: 1591-1610.
67. Alghamdi, M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clinical Rheumatology* 2017; 36.8: 1707-1713.
68. Ben-Chetrit, E. and Touitou, I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Care and Research* 2009; 61.10: 1447-1453.
69. Lidar, M. and Livneh, A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *The Netherlands Journal of Medicine* 2007; 65.9: 318-324.
70. Yilmaz, E., Ozen, S., Balci, B., et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European Journal of Human Genetics* 2001; 9.7: 553-555.
71. Centola, M., Wood, G., Frucht, D. M., et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2000; 95.10: 3223-3231.
72. Tunca, M., Ozdogan, H., Kasapcopur, O., et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84.1: 1-11.
73. Matzner, Y., Abedat, S., Shapiro, E., et al. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2000; 96.2: 727-731.
74. Park, Y. H., Wood, G., Kastner, D. L. and Chae, J. J. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nature Immunology* 2016; 17.8: 914-921.
75. Chae, J. J., Komarow, H. D., Cheng, J., Wood, G., Raben, N., Liu, P. P. and Kastner, D. L. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Molecular Cell* 2003; 11.3: 591-604.

76. Dizdar, O., Kalyoncu, U., Karadağ, O., et al. Macrophage inflammatory protein-1 α : A link between innate immunity and familial mediterranean fever? *Cytokine* 2007; 37.1: 92-95.
77. Tanatar, A., Karadağ, Ş. G., Çakan, M., Sönmez, H. E., & Ayaz, N. A. Age of onset as an influencing factor for disease severity in children with familial Mediterranean fever. *Modern Rheumatology* 2021; 31.1: 219-222.
78. Egeli, B. H. and Ugurlu, S. Familial Mediterranean fever: clinical state of the art. *QJM: An International Journal of Medicine* 2022; 115.11: 711-718.
79. Ece, A., Çakmak, E., Uluca, U., et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatology International* 2014; 34: 207-212.
80. Lidar, M., Doron, A., Kedem, R., Yosepovich, A., Langevitz, P., & Livneh, A. Appendectomy in familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2008; 26.4: 568.
81. Mor, A., Gal, R. and Livneh, A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *The American Journal of Gastroenterology* 2003; 98.12: 2594-2604.
82. Kaçmaz, H., Aldemir, E., Tanatar, A., et al. Sacroiliitis in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Advances in Rheumatology* 2021; 61.
83. Ozer, E., Seker, D., Taner, H. E., et al. The frequency of juvenile spondyloarthropathies in childhood familial mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77: 352.
84. Önder, E. N. A. ve Ertan, P. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2020; 7.3: 413-417.
85. Mercan, R., Turan, A., Bitik, B., Tufan, A., Haznedaroglu, S. and Goker, B. Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: report of two cases. *Modern Rheumatology* 2016; 26.3: 458-459.
86. Bayram, M. T., Çankaya, T., Bora, E., et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatology International* 2015; 35: 1393-1398.

87. Abbara, S., Grateau, G., Ducharme-Bénard, S., et al. Association of vasculitis and familial Mediterranean fever. *Frontiers in Immunology* 2019; 10: 763.
88. Aksu, K., and Keser, G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatology International* 2011; 31: 1263-1274.
89. Tufan, A. and Lachmann, H. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2020; 50.10: 1591-1610.
90. Majeed, H. A., Ghandour, K. and Shahin, H. M. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatric Surgery International* 2000; 16: 72-74.
91. Ibrahim, G. H., Khalil, F. A., Mostafa, F., et al. Analysis of common MEFV mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever: molecular characterisation of the disease. *British Journal of Biomedical Science* 2010; 67.4: 202-207.
92. El-Garf, A., Salah, S., Iskander, I., Salah, H. and Amin, S. N. MEFV mutations in Egyptian patients suffering from familial Mediterranean fever: analysis of 12 gene mutations. *Rheumatology International* 2010; 30: 1293-1298.
93. Baykal, Y., Saglam, K., Yilmaz, M. I., et al. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- α level in familial Mediterranean fever patients. *Clinical Rheumatology* 2003; 22: 99-101.
94. Onen, F. Familial mediterranean fever. *Rheumatology international* 2006; 26: 489-496.
95. Yalçınkaya, F., Özen, S., Özçakar, Z. B., et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 2009; 48.4: 395-398.
96. Gattorno, M., Hofer, M., Federici, S., et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019; 78.8: 1025-1032.
97. Pras, E., Livneh, A., Balow Jr, J. E., Pras, E., Kastner, D. L., Pras, M. and Langevitz, P. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 75.2: 216-219.

98. Mor, A., Shinar, Y., Zaks, N., et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. In: *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. WB Saunders 2005; 57-64.
99. Demirkaya, E., Acikel, C., Hashkes, P., et al. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75.6: 1051-1056.
100. Yildiz, M., Adrovic, A., Tasdemir, E., et al. Evaluation of co-existing diseases in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatology International* 2020; 40.1: 57-64.
101. Sarı, I., Birlik, M., and Kasifoğlu, T. Familial Mediterranean fever: an updated review. *European Journal of Rheumatology* 2014; 1.1: 21.
102. Ozen, S., Demirkaya, E., Livneh, A., et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 2015.
103. Ozturk, M. A., Kanbay, M., Kasapoglu, B., et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011; 29.4: 77-86.
104. Kallinich, T., Haffner, D., Niehues, T., et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007; 119.2: 474-483.
105. Slobodnick, A., Shah, B., Krasnokutsky, S. and Pillinger, M. H. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology* 2018; 57: 4-11.
106. Keskin, N., ve Tamam, L. Sleep disorders: Classification and treatment. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2018; 27.2: 241-260.
107. McDowall, P. S., Galland, B. C., Campbell, A. J., and Elder, D. E. Parent knowledge of children's sleep: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews* 2017; 31: 39-47.
108. Kataria, L., and Vaughn, B. V. Sleep and epilepsy. *Sleep Medicine Clinics* 2016; 11.1: 25-38.
109. McCarley, R. W. and Sinton, C. M. Neurobiology of sleep and wakefulness. *Scholarpedia* 2008; 3.4: 3313.

110. Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E. and McCarley, R. W. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience* 2000; 99.3: 507-517.
111. Stores, G. Aspects of sleep disorders in children and adolescents. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2009; 11.1: 81-90.
112. Carpentieri, A., De Barboza, G. D., Areco, V., et al. New perspectives in melatonin uses. *Pharmacological Research* 2012; 65.4: 437-444.
113. Clausturat, B. and Leston, J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie* 2015; 61.2-3: 77-84.
114. Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 1989; 28.2: 193-213.
115. Lewandowski, A. S., Ward, T. M. and Palermo, T. M. Sleep problems in children and adolescents with common medical conditions. *Pediatric Clinics* 2011; 58.3: 699-713.
116. Tarakçıoğlu, M. C., Kadak, M. T., Gürbüz Akkın, G., Doğan, E., ve Erdoğan, F. Sleep habits in children and adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2016.
117. Owens, J. A. and Witmans, M. Sleep problems. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* 2004; 4.34: 154-179.
118. Xerfan, E. M., Andersen, M. L., Tomimori, J., et al. The role of sleep in the activity of lupus erythematosus: an overview of this possible relationship. *Rheumatology* 2021; 60.2: 483-486.
119. Young, K. A., Munroe, M. E., Harley, J. B., et al. Less than 7 hours of sleep per night is associated with transitioning to systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018; 27.9: 1524-1531.
120. Palma, B. D., Gabriel Jr, A., Tufik, S., et al. Effects of sleep deprivation on the development of autoimmune disease in an experimental model of systemic lupus erythematosus. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2006; 291.5: 1527-1532.

121. Robeva, R., Tanev, D., Kirilov, G., et al. Decreased daily melatonin levels in women with systemic lupus erythematosus-a short report. *Balkan Medical Journal* 2013; 2013.3: 273-276.
122. Makay, B., Kiliçaslan, S. K., Anik, A., et al. Assessment of sleep problems in children with familial Mediterranean fever. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2017; 20.12: 2106-2112.
123. Eiser, C. and Morse, R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. *Health Technology Assessment* 2001; 5.4: 1-157.
124. Dimitrova, B. Quality of life. *European Journal of Public Health* 2005; 15.6: 668-668.
125. Varni, J. W., Seid, M. and Rode, C. A. The PedsQL™: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical Care* 1999; 126-139.
126. Lo, M. S. Insights gained from the study of pediatric systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 1278.
127. Üreten, K., Gönülalan, G., Akbal, E., et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatology International* 2010; 30: 911-915.
128. Chandwar, K., and Aggarwal, A. Systemic lupus erythematosus in children. *Indian Journal of Pediatrics* 2023; 1-9.
129. Ravelli, A., Duarte-Salazar, C., Buratti, S., et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Care and Research: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2003; 49.4: 501-507.
130. Çelikel, E., Tekin, Z. E., Aydın, F., et al. Factors Affecting Delay in Diagnosis in Patients with Familial Mediterranean Fever in Childhood. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2021; 23.2: 370-377.
131. Mirbagher, L., Gholamrezaei, A., Hosseini, N. and Sayed Bonakdar, Z. Sleep quality in women with systemic lupus erythematosus: contributing factors and effects on health-related quality of life. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2016; 19.3: 305-311.

- 132.** Arman, A., Ay, P., Perdahlı Fiş, N., et al. The validity and the reliability of Turkish Version of Children's Sleep Habits Questionnaire. *Anadolu Psikiyatri Dergisi-Anatolian Journal of Psychiatry* 2010; 11.2.
- 133.** Nabatian-Asl, M., Ghorbanihaghjo, A., Malek Mahdavi, A., et al. Effects of melatonin supplementation on serum oxidative stress markers and disease activity in systemic lupus erythematosus patients: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *International Journal of Clinical Practice* 2021; 75.7: 14246.
- 134.** Bilgin, M., Keskin, A., Aci, R., Baklacioglu, H. S., and Arslanbek Erdem, M. Darkness hormone or daylight hormone in women with systemic lupus erythematosus? *Clinical Rheumatology* 2023; 42.1: 93-99.
- 135.** Durcan, G., Sahin, S., Koyuncu, Z., et al. An evaluation of sleep habits and childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology* 2022; 41.9: 2831-2837.
- 136.** Jones, J. T., Cunningham, N., Brunner, H. I., et al. Pain, fatigue, and psychological impact on health-related quality of life in childhood-onset lupus. *Arthritis Care and Research* 2016; 68.1: 73-80.
- 137.** Sezer, M., Çelikel, E., Ekici Tekin, Z., et al. Assessment of quality of life, school performance, and physical activity in adolescents with Familial Mediterranean fever. *Modern Rheumatology* 2023; 22.
- 138.** Aydin, P. O. A., Al Mutairi, N., AlSaleem, A., et al. Validation of the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index and pSkinindex27 for use in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus Science and Medicine* 2018; 5.1.
- 139.** Cann, M. P., Sage, A. M., McKinnon, E., et al. Childhood Systemic Lupus Erythematosus: Presentation, management and long-term outcomes in an Australian cohort. *Lupus* 2022; 31.2: 246-255.
- 140.** Şahin, S. and Kasapçopur, O. Comparison of early-onset and late-onset pediatric systemic lupus erythematosus. *Journal of Pediatrics* 2018; 3: 118–123.

141. Eid, R., Hammad, A., Korkor, M. S., et al. Health Related Quality of Life in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Questionnaire-Based Study. *Maternal and Child Health Journal* 2023; 1-11.
142. Sönmez, A. O., Sönmez, H. E., Çakan, M., et al. The evaluation of anxiety, depression and quality of life scores of children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Rheumatology International* 2020; 40: 757-763.

