

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANISIYLA İZLENEN HASTALARDA  
PERİKARD TUTULUMU VE KARDİYAK FONKSİYONLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
Dr. Özlem KARAKUŞ KARATOPRAK

**TEZ DANIŞMANI**  
Prof. Dr. Metin KAYA GÜRGÖZE

**ELAZIĞ  
2016**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

**DEKAN V.**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Metin KAYA GÜRGÖZE

\_\_\_\_\_

**Danışman (Çocuk Romatoloji Bilim Dalı Başkanı)**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, her zaman desteğini hissettiğim, hekim olarak örnek aldığım ve tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde büyük katkıları olan bilgisi, iyi niyeti, hoşgörüsü ve gösterdiği inanılmaz düzeyde sabırla beni etkileyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE' ye sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca verdikleri emek ve gösterdikleri sabırları için Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ başta olmak üzere anabilimdalındaki tüm hocalarıma ve tez çalışmamda büyük emekleri olan Yrd. Doç. Dr. Muhammed KARABULUT'a sonsuz teşekkür eder sevgi ve saygılarımı sunarım.

Yaşamımın her anında desteğini esirgemeyen aileme, hayatıma girdiğinden beri sevgisini, desteğini ve emeğini esirgemeyen, en zor anlarımda bana destek olarak beraber üstesinden geldiğimiz canım eşim Şoreş KARATOPRAK'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım, dostlukları ile yanımda olan tüm asistan doktor arkadaşlarıma, sağlık personellerine uzmanlık eğitimimdeki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

## ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan karın ağrısı, eklem ağrısı ve göğüs ağrısına ateşin eşlik ettiği, otoinflamatuvar bir hastalıktır. Kronik enflamasyona sekonder kardiyovasküler tutulum olursa, mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir. Çalışma AAA'lı hastalarda kardiyak fonksiyonların ve perikard tutulumunun belirlenmesi amacı ile yapıldı.

Ailevi Akdeniz Ateşi olan 99 hasta ve 24'ü kontrol grubundan oluşan prospektif bir çalışmadır. AAA olgularının yaş ortalaması  $9,6 \pm 3,7$  yıl idi. AAA olgularında diastolik ve sistolik kalp fonksiyonlarının hem atak döneminde hem de kontrol grubuna göre önemli bir değişiklik göstermediği belirlendi. Ancak perikard kalınlığının atak döneminde olan hastalarda daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ( $p < 0,05$ ). Ayrıca hiçbir hastada perikardit tanısı konulmamasına rağmen, göğüs ağrısı ile gelen olgularda perikard kalınlığının daha fazla olduğu belirlendi.

Sonuçlar değerlendirildiğinde perikardiyal kalınlaşmanın özellikle atak dönemi AAA olgularında daha fazla görülmesi, asemptomatik de olsa perikardiyal tutulumun olduğunu ve subklinik inflamasyonun devam ettiğini desteklemektedir. Subklinik inflamasyonun tüm serozalarda olduğu gibi perikard etkilenmesi nedeni ile AAA olgularının uzun dönem takibinde perikardı da içeren kardiyak fonksiyonlarının izlenmesi gerektiği görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Ailevi Akdeniz Ateşi, kalp fonksiyonları, perikardiyal tutulum

## ABSTRACT

### EVALUATION OF PERICARDIAL INVOLVEMENT AND CARDIAC FUNCTIONS IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Familial mediterranean fever (FMF) is an autoinflammatory disease associated with accompanied by fever recurrent abdominal pain, joint pain and chest pain. If cardiovascular involvement develops secondary to chronic inflammation, it can be negative effective on mortality and morbidity. The this study was performed to determine the cardiac functions and pericardial involvement in patients with FMF.

It is a prospective study including 99 patients with FMF and 24 controls. The mean age of the patients with FMF was  $9.6 \pm 3.7$ . It was found that there had been no important changes in diastolic and systolic functions in both the attack period and also when compared with the control group. However the pericardial thickness was significantly more in patients with FMF during the attack period ( $p < 0.05$ ). Furthermore although the diagnosis of pericarditis was not done in any patient, the pericardial thickness was found to be more in patients admitted with the complaints of chest pain.

When the results were evaluated, the pericardial thickening was observed more especially in patients during the attack period and this supports the finding that there is pericardial involvement and subclinical inflammation even if it is asymptomatic. In conclusion it is necessary to follow up cardiac functions including pericardium in long term follow up of the patients with FMF by reason of subclinical inflammation could affect pericardium as it affects all serosa.

**Key words:** Familial Mediterranean fever, cardiac functions, pericardial involvement

## İÇİNDEKİLER

|  |             |
|--|-------------|
| <b>BAŞLIK SAYFASI</b>  | <b>i</b>    |
| <b>ONAY SAYFASI</b>  | <b>ii</b>   |
| <b>TEŞEKKÜR</b>  | <b>iii</b>  |
| <b>ÖZET</b>  | <b>iv</b>   |
| <b>ABSTRACT</b>  | <b>v</b>    |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>   | <b>vi</b>   |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>   | <b>viii</b> |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>   | <b>ix</b>   |
| <b>KISALTMALAR</b>   | <b>x</b>    |
| <b>1. GİRİŞ</b>  | <b>1</b>    |
| 1.1. Genel Bilgiler  | 3           |
| 1.1.1. Tanımı ve Tarihçesi   | 3           |
| 1.1.2. Epidemiyoloji   | 4           |
| 1.1.3. Genetik   | 5           |
| 1.1.4. Patogenez   | 7           |
| 1.1.5. Klinik  | 10          |
| 1.1.5.1. Ateş  | 11          |
| 1.1.5.2. Karın ağrısı  | 11          |
| 1.1.5.3. Eklem tutulumu  | 12          |
| 1.1.5.4. Göğüs ağrısı  | 13          |
| 1.1.5.5. Cilt tutulumu   | 14          |
| 1.1.5.6. Vaskülit  | 15          |
| 1.1.5.7. Kas bulguları   | 16          |
| 1.1.5.8. Prodromal Bulgular  | 16          |
| 1.1.8.9. Diğer   | 17          |
| 1.1.6. Laboratuvar   | 17          |
| 1.1.7. Tanı  | 19          |
| 1.1.8. Ayırıcı Tanı  | 20          |
| 1.1.8.1. Tümör Nekroz Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Ateş Sendromu | 20          |
| 1.1.8.2. Hiperimmünoglobulin D Sendromu                                | 21          |
| 1.1.8.3. Kryopyrin İlişkili Periodik Sendrom                           | 21          |
| 1.1.8.4. Periodik Ateş-Adenopati-Farenjit-Aftöz Sendrom                | 22          |
| 1.1.8.5. Pyojenik steril artrit - Pyoderma gangrenosum-Akne Sendromu   | 22          |

|  |           |
|--|-----------|
| 1.1.8.6. Blau Sendromu   | 22        |
| 1.1.9. Tedavi  | 23        |
| 1.1.10. Komplikasyonlar  | 25        |
| 1.1.10.1. Amiloidoz  | 25        |
| 1.1.10.2. AAA'nin kardiyovasküler sistem komplikasyonları      | 26        |
| 1.1.11. Prognoz  | 28        |
| 1.2. Elektrokardiyografi (EKG)                                 | 29        |
| 1.2.1. Sinüs ritminin oluşumu                                  | 29        |
| 1.2.2. QT intervali  | 30        |
| 1.3. Ekokardiyografi   | 31        |
| 1.3.1. Ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi   | 31        |
| 1.3.2. Ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi | 31        |
| <b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                                      | <b>33</b> |
| 2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;                        | 33        |
| 2.2. İstatistiksel Analiz                                      | 35        |
| <b>3. BULGULAR</b>   | <b>36</b> |
| <b>4. TARTIŞMA</b>   | <b>48</b> |
| <b>5. KAYNAKLAR</b>  | <b>56</b> |
| <b>6. EKLER</b>  | <b>69</b> |
| <b>7. ÖZGEÇMİŞ</b>   | <b>72</b> |

## TABLO LİSTESİ

|                  |   |    |
|------------------|---|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Farklı toplumlara ait MEFV mutasyon dağılımı  | 6  |
| <b>Tablo 2.</b>  | AAA' da Tel Hashomer Tanı Kriterleri  | 20 |
| <b>Tablo 3.</b>  | AAA' da Ankara Tanı Kriterleri  | 20 |
| <b>Tablo 4.</b>  | Olguların gruplara göre dağılımı  | 36 |
| <b>Tablo 5.</b>  | Olguların gruplara göre dağılımı  | 37 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Olguların gruplara göre yaş, vücut ağırlığı ve boy dağılımı                                   | 37 |
| <b>Tablo 7.</b>  | Olguların gruplara göre cinsiyet dağılımı   | 37 |
| <b>Tablo 8.</b>  | AAA olgularının laboratuvar değerleri   | 38 |
| <b>Tablo 9.</b>  | Olguların EKG değerlerinin karşılaştırılması  | 39 |
| <b>Tablo 10.</b> | Olguların kardiyak fonksiyon değerlerinin karşılaştırılması                                   | 39 |
| <b>Tablo 11.</b> | AAA hastaları ve kontrol grubu perikard kalınlığı   | 40 |
| <b>Tablo 12.</b> | Olguların gruplara göre yaş, vücut ağırlığı ve boy dağılımı                                   | 40 |
| <b>Tablo 13.</b> | AAA olgularının gruplara göre cinsiyet dağılımı   | 40 |
| <b>Tablo 14.</b> | Ailesel Akdeniz Ateş'li hastaların klinik verileri  | 41 |
| <b>Tablo 15.</b> | Olguların gruplara göre Hb, Hct, Trombosit, Beyaz Küre, Fibrinojen, ESR, CRP ve ASO ölçümleri | 43 |
| <b>Tablo 16.</b> | AAA'lı olgularda sık tespit edilen mutasyonlar  | 44 |
| <b>Tablo 17.</b> | AAA'lı olguların genetik mutasyonlara göre dağılımı   | 44 |
| <b>Tablo 18.</b> | Olguların gruplara göre EKG değerlerinin karşılaştırılması                                    | 45 |
| <b>Tablo 19.</b> | Olguların gruplara göre EKO değerlerinin karşılaştırılması                                    | 46 |
| <b>Tablo 20.</b> | AAA olgularında perikard kalınlığı  | 46 |
| <b>Tablo 21.</b> | Göğüs ağrısının perikard kalınlığına etkisi   | 46 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|   |   |
|---|---|
| Şekil 1. AAA hastalığının sık görüldüğü Akdeniz ülkeleri                      | 4 |
| Şekil 2. MEFV mutasyonlarının eksonlara göre dağılımı                         | 7 |
| Şekil 3. Pyrin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi | 9 |



## KISALTMALAR

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>A</b>                       | : Geç diyastolik (atriyal sistolik) akım                           |
| <b>AAA</b>                     | : Ailevi Akdeniz Ateşi   |
| <b>APSGN</b>                   | : Akut poststreptokoksik glomerulonefrit                           |
| <b>ARA</b>                     | : Akut romatizmal ateş   |
| <b>AV</b>                      | : Atriyoventriküler  |
| <b>ASC</b>                     | : Apoptosis-associatedspecklike                                    |
| <b>cAMP</b>                    | : Siklik adenzin monofosfat  |
| <b>C</b>                       | : Kompleman  |
| <b>CAPS</b>                    | : Kryopyrin İlişkili Periodik Sendrom                              |
| <b>CARD</b>                    | : Caspaserecruitment domain  |
| <b>CD</b>                      | : Crohn hastalığı  |
| <b>CIAS1, NLRP3</b>            | : Kryopyrini kodlayan soğuğun tetiklediği oto-inflamatuvar sendrom |
| <b>CINCA</b>                   | : Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom           |
| <b>CRP</b>                     | : Creaktifprotein  |
| <b>DT</b>                      | : Deselerasyon zamanı  |
| <b>E</b>                       | : Erken diyastolik akım  |
| <b>EF</b>                      | : Ejeksiyon fraksiyonu   |
| <b>EKG</b>                     | : Elektrokardiyografi  |
| <b>ESR</b>                     | : Eritrosit sedimentasyon hızı                                     |
| <b>FCU</b>                     | : Ailesel Soğuk Ürtiker  |
| <b>FS</b>                      | : Fraksiyonel kısalma  |
| <b>HIDS</b>                    | : Hiperimmünoglobulin D Sendromu                                   |
| <b>HSP</b>                     | : Henoch-Schönlein pururası  |
| <b>IFN-<math>\alpha</math></b> | : interferon-alfa  |
| <b>IL</b>                      | : İnterlökin   |
| <b>IVRT</b>                    | : İzovolumetrik relaksasyon zamanı                                 |
| <b>IVCT</b>                    | : İzovolumetrik kontraksiyon zamanı                                |
| <b>IVSd</b>                    | : İnterventriküler septum diyastolik apı                          |
| <b>IVSs</b>                    | : İnterventriküler septum sistolik apı                            |
| <b>JİA</b>                     | : Juvenil idiyopatik artrit  |
| <b>LAP</b>                     | : Lenfadenopati  |

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>LVPWd</b>                    | : Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı                      |
| <b>LVPWs</b>                    | : Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı                        |
| <b>LVdMass(ASE)</b>             | : Sol ventrikül kitlesi   |
| <b>LT-B4</b>                    | : Lökotrien B4  |
| <b>MEFV</b>                     | : Mediterrean Fever   |
| <b>MVK</b>                      | : Mevalonat kinaz   |
| <b>MWS</b>                      | : Muckle-Wells sendromu   |
| <b>NO</b>                       | : Nitrik oksit  |
| <b>PAN</b>                      | : Poliarteritis Nodosa  |
| <b>PAPA</b>                     | : Piyojenik steril artrit, piyoderma gangrenosum, akne          |
| <b>PFAPA</b>                    | : Periyodik Ateş-Adenopati-Farenjit-Aftöz Sendrom               |
| <b>PyD</b>                      | : Pyrin domain  |
| <b>QTd</b>                      | : QT dispersiyonunda  |
| <b>SA</b>                       | : Sinüs ritmi sinoatriyal                                       |
| <b>SAA</b>                      | : Serum amiloid A   |
| <b>SLE</b>                      | : Sistemik lupus eritematozus                                   |
| <b>TNF- <math>\alpha</math></b> | : Tümör nekroz faktör faktör- $\alpha$                          |
| <b>TNFRS1A</b>                  | : Tümör nekroz faktör reseptör süper ailesi tip 1A              |
| <b>TRAPS</b>                    | : Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili periyodik ateş sendromu |

## 1. GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı ve göğüs ağrısı atakları ile karakterize, otozomal resesif geçişli, nedeni tam bilinmeyen genetik kökenli, otoenflamatuvar bir hastalıktır. Bazı hastalarda deri lezyonları, vaskülit ve amiloidoz da görülebilmektedir (1). Hastalık özellikle Yahudi, Türk, Ermeni ve Arap toplumlarında sık görülmekle beraber göçler sonucu dünyanın her tarafında görülebilmektedir (1). Türkler’de görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranının ise 1/5 olarak bildirilmiştir (2).

Ailevi Akdeniz Ateşi kendi kendini sınırlayan ataklar ile seyreder. Ataksız dönemde bile devam eden enflamasyon mevcut olabilir (1). Son çalışmalarda 16. kromozomdaki Mediterrean Fever (MEFV) genindeki mutasyon nedeni ile AAA hastalığının oluştuğu bildirilmiştir (3). Türkiye’de, pyrin proteinini kodlayan MEFV geninde en sık görülen mutasyonlar M694V olup bunu M680I ve V726A izlemektedir (4). Bu gen, enflamasyon ile ilişkili ‘*pirin*’ veya ‘*marenostrin*’ isimli bir protein kodlar. Bu proteindeki mutasyon sonucu apoptozis gerçekleşememekte ve enflamasyon baskılanamamaktadır (5).

Hastaların %90’ında ataklar 20 yaşından öncedir. Ataklar aniden başlar, kısa bir süre devam eder (6-96 saat) ve kendiliğinden düzelir. Ataklar esnasında yüksek ateşe şiddetli ağrılar eşlik edebilir. Atak dönemleri arasında süreç genelde asemptomatiktir. Abdominal ataklar hastaların %95’inde izlenir. Klinik ve patolojik bulgular yaygın peritonit ile uyumludur. Ataklar 1-3 gün içinde sona erer ve kendiliğinden düzelir. Klinik görüntü apendektomi ve laparotomiye neden olabilen akut batına benzeyebilir (6). Eklem ağrıları, kas ağrıları, göğüs ağrısı ve artrit hastalığın diğer bulgularındandır (7).

Amiloidoz, AAA hastalığının en ciddi komplikasyonudur ve genelde ilk önce böbrekleri etkilemektedir (8, 9). Renal amiloidoz proteinüri ile başlayan, son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyerek önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilir (10, 11). Günümüzde AAA tanısı daha erken yaşta konulması ve kolşisin tedavisinin yaygınlaşması nedeniyle amiloidoz sıklığının azaldığı bilinmektedir (12).

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı klinik kriterlere, aile hikayesine, kalıtsal tekrarlayan ateş sendromlarının dışlanması ve hastanın kolşisin tedavisine yanıtına dayanır. Laboratuvar sonuçlarında akut faz reaktanlarının yüksekliği ile hafif

lökositöz varlığı inflamatuvar bir hadiseye işaret etmektedir. Ciddi atak sonrası kendiliğinden ve tamamen olan iyileşmenin tanısal önemi de vardır (6).

1970'li yılların başlarında, AAA hastalığında kolşisin tedavisinin kullanılmaya başlanması, hastalıkla mücadelede bir dönüm noktası olmuştur (13, 14). Hastaların yaklaşık %5'i tedaviye yanıtız kalmaktadır (15). Anti-tümör nekroz faktör (anti-TNF- $\alpha$ ) alfa ve interlökin-1 reseptör antagonistleri kolşisine dirençli hastalarda umut vaat etmektedir (16).

Enflamasyonun baskılanmaması sonucu dolaşıma salınan tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), lökotrien B4 (LT-B4), interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) gibi sitokinler; enflamasyon, endotel disfonksiyonu ve kalınlaşmış intima tabakasına neden olurlar. İnflamasyon sonucu oluşan endotel disfonksiyon ile intima media tabakasındaki kalınlaşma erken ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleridir (6, 7). Ailesel akdeniz ateşi hastalarında kardiyovasküler sistem tutulumu açısından bakıldığında, ileti bozuklukları, ritim anomalileri, perikardit ve perikardiyal efüzyon gelişebileceği bilinmektedir. Aynı zamanda AAA hastalarında; ateroskleroz ile ilişkisi, karotis intima kalınlığını artırdığı ve sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bildirilmiştir (5, 6). Tutar ve ark. (17) yaptıkları 42 hastalık bir çalışmada atak sırasında 2 hastada tek bulgu olarak perikardit tespit edilmiş ve perikardiyal inflamasyonun bilinenden daha sık olabileceği yorumunda bulunulmuştur. Perikard tutulumu nadir görülmesine karşın prognoza etkisi önemlidir. Perikard tutulumu ekokardiyografide saptanabilmektedir. Tutar ve ark. (18) yaptıkları bir çalışmada; eğer AAA'nın her atağında perikarditi tespit etmek için ekokardiyografi kullanılırsa perikardiyal atakların tespitinin daha sık olabileceği belirtilmiştir. Dabestani ve ark. (19) özellikle AAA'lı adult hastalarda yaptıkları bir çalışmada perikardiyal tutulum oranı %27 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. Aynı çalışmada perikardial hastalık perikardial alanda efüzyon veya perikardial kalınlaşma olarak tanımlanmış ve bu bulgular sadece M-mode ekokardiyografi ile tespit edilmiştir. Türkiye'de Türk FMF Çalışma grubun AAA ile ilgili yapılan geniş bir çalışmada 60 hastada (%2.4) en az 1 kez perikardit atağının olduğu, bunların 34'ünde kesin (pozitif klinik ve laboratuvar bulguları ile) ve 26'sında olası (tanı sadece klinik bulgulara göre) perikarditin olduğu bildirilmiştir (8).

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji Polikliniğine başvuran 99 AAA tanısı alan (bunlardan 35 AAA atak döneminde olan) ve Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine rutin izlem amacı ile başvuran kronik hastalığı olmayan tamamen sağlıklı aynı yaş grubundaki 24 çocuğun ise kontrol grubunu oluşturması planlandı.

Çalışmamız AAA'lı hastalarda (atak ve atak dışı dönem) kardiyak fonksiyonlar ve perikardiyal tutulumun belirlenmesi için planlandı. AAA hastaları değerlendirmeye alınarak kardiyak fonksiyonların atak döneminde nasıl değiştiği ve asemptomatik perikardiyal tutulumu olan AAA olgularının oranı belirlenebilecektir. Ayrıca atak dışı dönem, atak dönemi ve kontrol grubu olguların perikard kalınlığı değerlendirmesi yapılarak perikardiyal tutulumu göstermede ayırt edici bir bulgu olup olmadığı gösterilebilecektir.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Tanımı ve Tarihçesi**

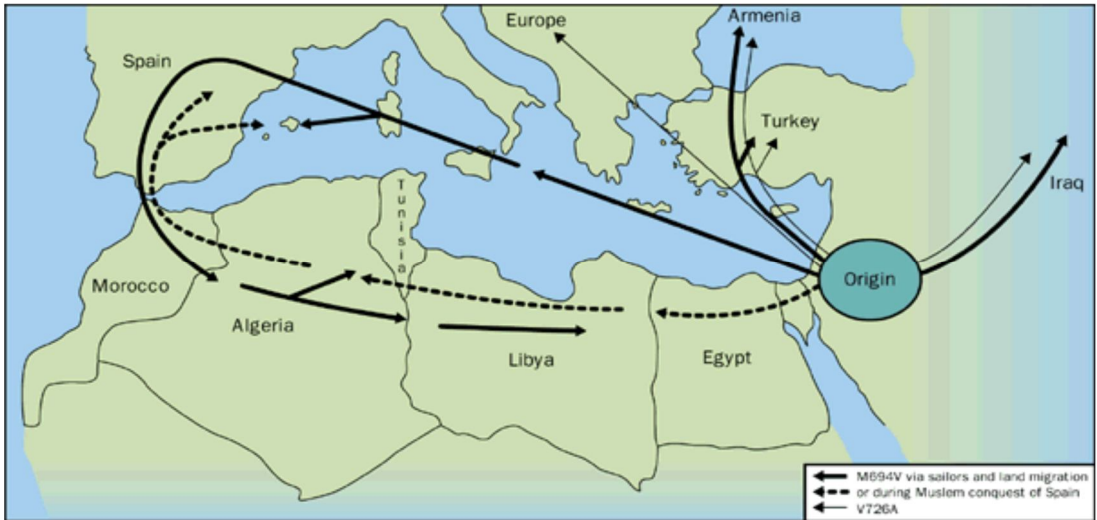
Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA); tekrarlayan ataklarla seyreden, 6-96 saat içerisinde kendiliğinden düzelen ve genellikle ateş ve ağrının eşlik ettiği periton, perikard ve plevra ya da sinoviyal enflamasyon ve/veya deri döküntüleri ile karakterize otozomal resesif geçişli, otoenflamatuvar bir hastalıktır (1). Atakların ortaya çıkmasına yol açan bilinen bir patojen ya da otoantikor veya antijene özgü T-hücre olmadığı için otoinflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (20).

Hastalık ilk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından, rekürren ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir kızda “*olağandışı tekrarlayan peritonit*” ve Siegal tarafından 1945 yılında “*iyi huylu tekrarlayan peritonit*” adı ile tanımlanmıştır (21, 22). Son olarak 1958 yılında Heller ve Sohar, ilk kez Ailesel Akdeniz Ateşi tanımını kullanılmışlardır (23). Hastalığın otozomal resesif kalıtıldığı ve kolşisinin tedavideki etkinliğinin gösterilmesinden sonra, 1997 yılında 16. kromozomun kısa kolunda “*pirin/ marenostin*” geni izole edilmiştir (13, 24).

### 1.1.2. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi birçok etnik grupta görülmekle birlikte, Doğu Akdeniz kökenli olan Türkler, Ermeniler, Araplar ve Sefardik Yahudiler’inde daha sık görülmektedir. Hastalık Akdeniz coğrafyası ve etrafında daha sık görülse de, günümüzde kıtalar arası ulaşımın yaygınlaşması nedeniyle dünya çapında önem taşımaktadır (15) (Şekil 1). Japonya, Yunanistan, İtalya, Belçika, Almanya, Polonya, Avustralya, İspanya, Fransa ve Brezilya’dan da hastalar bildirilmiştir (11). Özellikle Kuzey Afrika’lı Sefardik Yahudiler hastalığın en şiddetli seyrettiği ve amiloidozun en sık görüldüğü gruptur. Vakaların %60’ında amiloidoz geliştiği bildirilmiştir (3). Türk toplumundaki genetik olarak taşıyıcılığı 1/5 olarak hesaplanmıştır (25).

Ülkemizden yapılan çalışmalarda ise, AAA prevalansı 1/1000 ile 1/17835 arasında bulunmuştur (2, 26). Türkiye’de AAA prevalansı bölgesel özellik göstermektedir. Sivas, Tokat, Kastamonu gibi Orta Anadolu Bölgesi’nde %0,88 gibi yüksek prevalansta görülürken; Denizli’de 1/3400 oranında görüldüğü bildirilmiştir (27, 28). Türk AAA çalışma grubu, Türkiye’deki AAA hastalarının %70’inin Doğu ve Karadeniz Bölgesi kökenli, %24’ünün İç Anadolu ve düşük bir kısmının Ege Bölgesi kökenli olduğunu rapor etmişlerdir (8). Taşıyıcılık sıklığı ise Sefardik Yahudiler’inde 1/5-1/10, Ermeniler’de 1/7, Türkler’de 1/5 olarak bulunmuştur (8, 29).



Şekil 1. AAA hastalığının sık görüldüğü Akdeniz ülkeleri

### 1.1.3. Genetik

Ailevi Akdeniz Ateşi otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. “*Uluslararası AAA Konsorsiyumu*” ve “*Fransız AAA Konsorsiyumu*” tarafından birbirinden bağımsız olarak klonlanan AAA genine MEFV geni adı verilmiştir (24, 30). MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p) 13.3 bölgesinde 10 ekzonluk, 15 kilobazlık bir gendir ve 3505 nükleotitten oluşmaktadır. Hastalıktan sorumlu tutulan bu gen; 781 aminoasitlik Amerikalı araştırma grubunun “*pirin*” (Latince pyrexia: ateş düzenleyen protein), Fransız araştırma grubunun “*mareonostrin*” (Latince mareo nostrum: bizim deniz) adını verdikleri proteini kodlamaktadır. “*Pirin/mareonostrin*” proteinin normal enflamasyon kontrolünde “*süpresör-otoregülatör*” olarak rol oynadığı düşünülmektedir (24, 25).

Hastaların üçte ikisinden fazlasında MEFV mutasyonlarından M694V, V726A, M694I, M680I ve E148Q mutasyonları görülmektedir (30). M694V mutasyonunun Nonaskenazi Yahudiler’inde ve Türkler’de, M680I mutasyonunun Ermeniler’de; V726A mutasyonunun Askenazi ve Irak Yahudiler’inde; M694I mutasyonunun ise Araplar’da sık olduğu gösterilmiştir (8, 31).

Ailesel Akdeniz ateşli hastalar genellikle homozigot veya birleşik heterozigot (2 allelde farklı 2 mutasyon taşıyan) olarak görülmektedir (32). Bazı AAA’lı hastalarda aynı kromozom üzerinde farklı iki mutasyon varlığı bildirilmiştir (33). Ailesel Akdeniz ateşli hastalarda yapılan genetik çalışmalar sonucunda; hastalığın fenotipik varyasyonlarının belirli mutasyonların varlığına bağlı olduğu düşüncesi ortaya çıkmıştır (30, 34). Amiloidozlu hastalarda en sık M694V homozigotluğunun olması bu mutasyonun amiloidoza yatkınlık oluşturduğu sonucunu ortaya koymuştur (35). Ancak AAA’lı Türk hastalarda yapılan çalışmalar bu düşüncenin aksini ortaya koymaktadır (36, 37). Ülkemizde Tekin ve ark. (38) tarafından yapılan bir çalışmada AAA’ya bağlı amiloidozlu 18 hastanın hiçbirinde M694V mutasyonu homozigot olarak saptanmamıştır. 11 tanesinde bir allelde V726A mutasyonu bulunmuştur. Aynı genotipi taşıyan ve aynı aileden olan bireylerin birinde amiloidoz gelişirken diğerinde gelişmediği ortaya konulmuştur. Bu bilgiler ışığında mutasyonların amiloidoz oluşumunu açıklamada tek başına yeterli olmadığı, çevresel etkenler ve/veya etnik kökene bağlı genetik değişimlerin de hastalığın prognozunda rolü

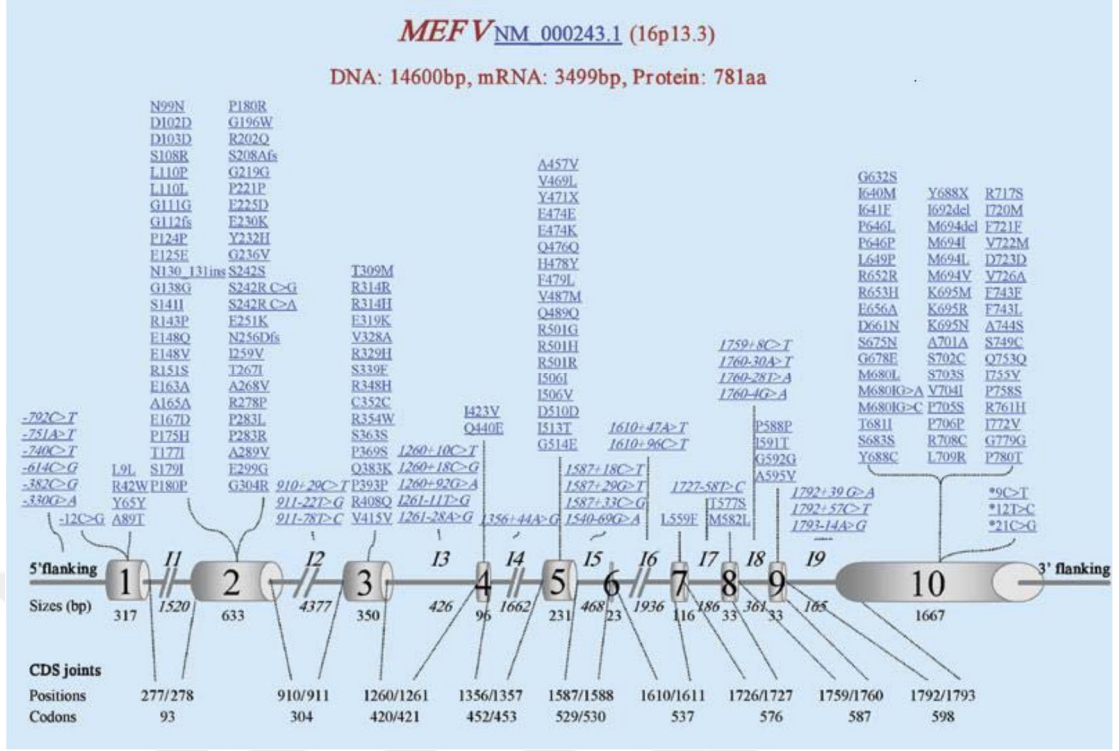
olabileceği, M694V homozigotluğu olsun ya da olmasın tüm AAA hastalarının risk altında olduğu ve tedavi gerektirdiği sonucuna varılmıştır (38).

Farklı 14 toplumun tüm AAA hastalarında saptanan MEFV mutasyon sıklığı % 71.2, ayrı ayrı bakıldığında; M694V (39.6%), V726A (13.9%), M680I (11.4%), E148Q (3.4%) ve M694I (2.9%) olarak bildirilmiştir (39) (Tablo 1).

Türkler’de en sık görülen M694V mutasyonunun farklı çalışmalarda %16,9 ile %51,4 arasında olduğu bildirilmiştir. MEFV mutasyon analizinde, her iki mutasyon aynı ise homozigot; farklı mutasyonlara sahipler ise bileşik heterozigot; sadece tek allelde mutasyon belirlenmiş ise taşıyıcı veya heterozigot olarak değerlendirilir. Her iki allelde de mutasyon gözlemlenmesi, AAA tanısını desteklemektedir. Mutasyon analizinin olumsuz çıkması ile tanının dışlanması sağlanamaz (8, 40, 41).

**Tablo 1.** Farklı toplumlara ait MEFV mutasyon dağılımı (39)

|             | N     | M694V | V726A | M680I | M694I | E148Q | Diğer/Bilinmeyen |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| Araplar     | 706   | 141   | 99    | 99    | 85    | 42    | 290              |
| Ermeniler   | 6000  | 2586  | 1140  | 955   | 20    | 112   | 1187             |
| Giritliler  | 142   | 39    | 7     | 0     | 10    | 20    | 66               |
| Kıbrıslılar | 68    | 12    | 17    | 0     | 2     | 5     | 32               |
| Fransızlar  | 86    | 4     | 0     | 0     | 4     | 6     | 72               |
| Yunanlılar  | 304   | 80    | 21    | 39    | 8     | 19    | 137              |
| İtalyanlar  | 62    | 10    | 3     | 6     | 5     | 11    | 27               |
| Yahudiler   | 1302  | 847   | 39    | 13    | 0     | 65    | 137              |
| Ürdünliler  | 110   | 27    | 15    | 10    | 2     | 5     | 51               |
| Lübnanlılar | 1116  | 194   | 124   | 47    | 82    | 53    | 616              |
| İspanyollar | 100   | 12    | 1     | 0     | 4     | 5     | 78               |
| Suriyeliler | 166   | 76    | 23    | 16    | 8     | 10    | 33               |
| Tunuslular  | 278   | 29    | 5     | 34    | 14    | 19    | 177              |
| Türkler     | 1390  | 626   | 153   | 181   | 97    | 28    | 305              |
| Toplam      | 11830 | 4683  | 647   | 1350  | 341   | 400   | 3409             |



**Şekil 2.** MEFV mutasyonlarının eksonlara göre dağılımı

### 1.1.4. Patogenez

Ailevi Akdeniz Ateşi'nden sorumlu olan gen tanımlanmış olmasına rağmen etyopatogenez henüz tam olarak anlaşılamamıştır. AAA oluşumunda birçok hipotez ileri sürülmüştür. AAA gelişiminde çeşitli immunolojik bozuklukların da rol oynayabileceği düşünülmüştür (42). Matzner ve Brzezinski (42), C5a inhibitör eksikliğini göstermişlerdir. C5a inhibitör eksikliği nedeni ile enflamatuvar yanıtın yetersiz baskılandığı ve nötrofil kemotaksisinin inhibe edilemediği düşünülmektedir (1, 42). Aisen ve ark. (43) ise AAA'lı hastaların serumlarında lipooksijenaz yolunun ürünleri olan 5, 9 ve 13 hidroksi-eikosotetraenoik asidin yüksek olduğunu göstermişlerdir. AAA'nın tam aydınlatılmayan patogenezinde sitokin yapımının da rol oynadığını düşündüren veriler vardır. TNF- $\alpha$ ; enflamasyonun ilk aracısıdır. TNF- $\alpha$ 'nın hem hipotalamustaki ateş merkezini uyararak, hem de IL-1 yapımını artırarak vücut ısısını yükselttiği, nötrofilleri aktive ettiği, endotel hücre yüzeyinde adezyon molekül ekspresyonunu indükleyerek endotel hücrelerine lökosit adezyonunu arttırdığı gösterilmiştir (44). Çalışmalarda TNF- $\alpha$  düzeylerindeki artışın yanında, IL-2, IL-6, IL-8 ve Th1'den salgılanan interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) düzeylerinin atak döneminde sağlıklı gruba göre yüksek olduğu gösterilmiştir (43, 45). AAA'da ataksız

dönemlerde bile subklinik enflamasyonun devam ettiği bilinmektedir. Ataksız dönemde de CRP değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (45).

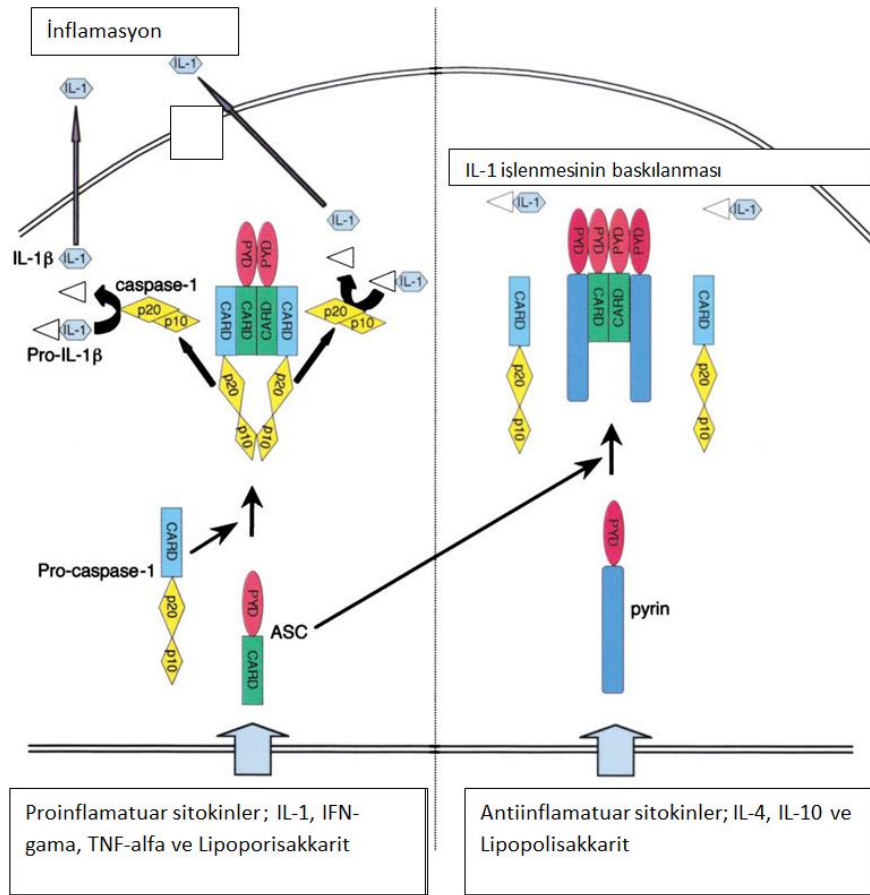
Shohat ve ark. (46) lipokortin eksikliği temeline dayanan olası patogenetik bir mekanizma bildirilmişlerdir. Bu mekanizmaya göre, AAA'lı hastalarda lipokortin eksikliğine bağlı olarak fosfolipaz A2 baskılanamamakta ve araşidonik asit ve diğer enflamatuvar mediatörlerin salınımı artmaktadır. Bu mekanizmayla AAA'nin neden steroidde yanıt vermediği de açıklanabilmektedir.

Hastalığın patogenezi açıklamada tüm veriler yetersiz kalmış, 1997 yılında MEFV geni izole edilmiştir (26, 27). MEFV geni "*pirin*" veya "*marenostin*" isimli proteini kodladığı ve bu proteinin enflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (4).

Patogenezi ileri sürülen hipotezlerden en çok kabul göreni; MEFV geninin kodladığı Pyrin/Marenostin proteininin nötrofil aracılıklı inflamasyonu baskılamada aksama olmasıdır. Mutasyona uğramış olan genin proteini, inflamasyondaki kontrol görevini yapamamaktadır. Bugün için tam olarak bilinmeyen nedenlerle uyarılmış olan inflamasyon durdurulamamakta ve ateşle birlikte belirli bölgelerde sınırlı inflamasyon atakları ile karakterize klinik tablo ortaya çıkmaktadır (47).

Pyrin proteininin fonksiyonunu belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda bu proteinin ASC protein (apoptosis-associated specklike protein with a CARD) ile ilişkisi saptanmıştır. ASC; pyrin domain (PyD) ve Caspase recruitment domain (CARD) leri içeren 195 aminoasitten oluşan bir proteindir. ASC, Pyrin domaini sayesinde diğer PyD içeren proteinlerle protein-protein etkileşimine girmektedir. ASC; apoptosis, IL-1 $\beta$ 'nin işleme ve salgılanması ile ilişkili prokaspaz-1'in oluşturulması ve inflamatuvar cevabın başlaması ve yayılmasında görevli olan NF- $\kappa$ B aktivasyonunda rol almaktadır. ASC, IL-1 $\beta$  converting enzim olan prokaspaz-1'e bağlanarak, prokaspaz-1'in otoaktivasyonunu sağlamaktadır. Aktif Kaspaz-1, pro IL-1 $\beta$ 'yi IL-1 $\beta$ 'ya çevirmekte ve salgılanan IL-1 $\beta$  kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatmaktadır. Aktive Pyrin proteininin ASC'ye bağlanıp ASC-prokaspaz-1 birleşmesini engelleyerek, IL-1 aktivasyonunu önlediği düşünülmektedir. Mutant pyrin ise ASC'ye bağlanamayacağından inflamasyonu engelleyememektedir (47) (Şekil 3).

Babior ve Matzner, C5a inaktivatör sekresyonunun da MEFV ile regüle edildiğini bildirmişlerdir. Normal düzeylerde pyrin ekspresyonu C5a inaktivatör salınımını arttırmaktadır. Pyrin salınımıyla ilgili defekt olduğunda ise C5a inaktivatör aktivitesi azalmakta ve bu da nötrofil aktivitesini arttırırken, inflamasyonun kontrolünü azaltmaktadır. AAA'da; periton, plevra, perikard ve sinoviyum gibi serozal bölgeler ile skrotum, deri ve vasküler yapılar etkilenmektedir. Ataklar sırasında polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik aktivitesi artar ve granüositler serozal dokulara yönelir. Fiziksel aktivite, psikolojik stres, menstruasyon ve yağdan zengin diyet atağı tetikleyebilen faktörler olarak bilinmektedir. H.Pylori pozitifliğinin de atakların sıklık ve şiddetini arttırdığı bildirilmiştir (47).



**Şekil 3.** Pyrin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi (47)

**A:** Lipopolisakkarit ve proinflamatuarsitokinlerASC'yi tetikleyerek, prokaspaz-1 aktivasyonu ve CARD interaksiyonları oluşumuna sebep olmakta ve inflamasyon başlatılmaktadır.

**B:** Lipopolisakkarit ve antiinflamatuarsitokinlerinpyrini tetiklemesi ile pyrinASC'ye bağlanmakta ve ASC'nin diğer bağlantılarını bloke etmektedir. Böylece IL-1 işlenmesi baskılanmaktadır.

Ailevi Akdeniz Ateşi patogenezinde ek olarak Özen ve ark. (48) nötrofillerde apoptozisin ataklar esnasında arttığını göstermiştir. Hatta nötrofillerde artmış olan apoptozisin inflamasyonu durdurmaya yol açan bir yanıt olabileceğini ve AAA ataklarında izlenen spontan düzelmeyi açıklayabileceğini belirtmişlerdir (6, 48). Üstelik atak aralarında dahi bu hastalarda subklinik inflamasyonun devam edebildiği bildirilmektedir. Balat ve ark. (49) yaptığı bir çalışmada, nitrik oksit ve adrenomedullinin, AAA'da immün inflamasyondan sorumlu olabileceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak pyrin proteini birden çok bölgeden oluşur ve immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rollere sahiptir. Pyninin esas rolü kaspaz-1 aktivasyonunun (upregülasyon–downregülasyon) düzenlenmesi gibi görünmekle birlikte, IL-1 $\beta$  sinyal yolu veya NF- $\kappa$ B aktivasyonunun engellenmesi, AAA tedavisi için gelecekte umut vaat edebilir (50).

#### **1.1.5. Klinik**

Ailevi Akdeniz ateşi otozomal resesif bir hastalık olup kendi kendini sınırlayan kısa ateş dönemleri ile karın, göğüs, eklem ve kas ağrıları ile sonuçlanan serozitin eşlik ettiği ve en sık görülen hereditör tekrarlayan ateş nedenlerindedir (7). AAA, esas olarak çocukluk çağı hastalığıdır ve hastaların %90'ında şikayetler 20 yaşından önce başlar (4). Ataklar aniden başlar, kısa bir süre devam eder (6-96 saat) ve kendiliğinden düzelir. Ataklar esnasında olan yüksek ateş ve ağrılar kişiyi yatağa bağımlı hale getirir. Atak dönemleri arasında süreç genellikle asemptomatiktir (6).

Ailevi Akdeniz ateşinde semptomlar hastaların %65'inde hayatın ilk on yılında, %90'ında ise ilk 20 yılında ortaya çıkmaktadır (51). Deri, perikard ve meninksler nadir tutulum yerleridir. Atakların en şiddetli dönemi ilk 12 saatte görülür (30). Ataklar arası süre düzensiz olup, atakların önceden kestirilmesi zordur (1). Ataklar arasında hastalar tamamen normaldir ve bu özellik, tanı için önemlidir. Birçok hastada herhangi bir neden olmaksızın atakların oluştuğu bilinmektedir. Atak oluşumunu tetiklediği bilinen faktörler arasında egzersiz, emosyonel stres, ameliyatlar ve menstrüel sikluslar sayılabilir (52).

Atakların seyri hastalar arasında çeşitlilik gösterebileceği gibi aynı ailenin bireylerinde bile farklı atak seyirleri görülebilmektedir. Ateşin yüksekliği ve tutulan enflamasyon bölgesi bir ataktan diğerine farklılık gösterebilir. Ömür boyu süren bu

hastalığın seyrinde bir hastanın, hastalığın çok çeşitli fomları ile karşılaşması mümkün olmasına rağmen sıklıkla aynı hastada yıllar boyunca aynı tip atak görülür (2).

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin iki farklı fenotipi vardır: Sıklıkla çocukluk veya adolesan çağda başlayan peritonit, sinovit veya plöritin kısa süreli febril epizotları, fenotip I; kendini başlıca nefropati ile gösteren ve nadir olarak görülen AA amiloidoz tablosu ise fenotip II olarak bilinir (1).

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde en sık görülen bulgular; peritonit, ateş, artrit, plörit, miyalji ve erizipel benzeri eritem olup; Türk AAA grubu tarafından yapılan bir çalışmada peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plörit %31,2, myalji %39,6 ve erizipel benzeri eritem %20,9 sıklığında saptanmıştır (8).

#### **1.1.5.1. Ateş**

Hastalığın en tipik bulgusudur. Hızla yükselen, 38°C - 40°C arasında değişen ateş hemen hemen tüm hastalarda gözlenir. Bazen saatlerce, bazen de 4 güne kadar yüksek kalabilmekle beraber genellikle 24 saatte düşer. Nadiren hastalarda subfebril ateş veya ateşsiz ataklar olabilir. Bazı hastalar, hiç ateşlerinin yükselmediğinden bahsetmektedirler. Kolşisin alan hastalarda nöbetler sırasında ateş olmayabilir (53). Ateş, atak boyunca yüksek kalabilir veya eklem ataklarında sistemik ateş hiç olmayabilir (8, 54). Çocukluk çağında tek bulgu ateş olabilir (54).

#### **1.1.5.2. Karın ağrısı**

Ailevi Akdeniz Ateşinde en sık rastlanan atak tipi karın ağrısıdır. Olguların %95'inde vardır ve hastaların yarısında ilk bulgu olabilir (8). Klinik ve patolojik bulgular yaygın peritonit ile uyumludur. Atak esnasında kabızlık tipik olmakla beraber hastaların %10-20'sinde ishal görülebilir (6, 55). Prodromal bulgu ve semptom olmaksızın aniden başlayıp bir kadrana lokalize veya tüm karında yaygın olabilir. Bulgular hafif karın distansiyonundan ağır peritonit tablosuna kadar değişen geniş klinik yelpazeye sahiptir. Fizik muayenede karında distansiyon, rebound, duyarlılık ve barsak seslerinde azalma, radyolojik olarak küçük hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Genellikle 12-24 saat sonra karın ağrısının şiddeti azalır ve 1-3 gün içinde atak tamamen geçer (6). Klinik görüntü apendektomi ve laparotomiye neden olabilen akut batına benzeyebilir (6, 55). Önleyici apendektomi yanlış tanıyı ve diğer

gereksiz acil cerrahi müdahaleleri engelleyebilmesine rağmen klinisyenler tarafından önerilmemektedir. Ayrıca önleyici apandektomi akut peritonitin diğer nedenlerini dışlamaz ve peritoneal yapışıklık fibrotik bant oluşumuna neden olabilir (6).

Abdominal atakların Türkler'de %93,7, Ermeniler'de %96, Yahudiler'de %95 ve Araplar'da da %82 oranında görüldüğü bildirilmiştir. AAA hastalarının %19'unda apandektomi yapıldığı bildirilmiştir (8, 29, 31).

### **1.1.5.3. Eklem tutulumu**

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında eklem atakları sık görülen özelliklerden biridir. Türk, Arap ve Ermenilerde, Yahudilere oranla daha az sıklıkta izlenmektedir (6, 8). Artrit sıklığı %40-70 arasında iken, sadece artralji olguların %50'sinden azında görülmektedir (2, 8). Artrit çocuklarda erişkinlerden daha sıktır (8). Artrit hastaların çoğunda akut veya subakut formda kısa süreli veya kronik gidişli olarak iki farklı şekilde kendini gösterir. Akut eklem tutulumu daha sık görülmektedir. Akut eklem tutulumunda, eklem oldukça ağrılı ve hareket kısıtlıdır. İlk 24 saatte artrite çok yüksek ateş eşlik eder. Sıklıkla ayak bileği, diz ve kalça gibi büyük eklemleri etkiler. Bulgular 24-48 saat içinde zirveye ulaşır, sonra hızla düzelir ve iz bırakmazlar. Artritli olguların %6-10'unda ise aylarca sürebilen uzamış artrit tablosu vardır (8).

Monoartrit, oligoartrit veya nadiren poliartritle seyreden kronik eklem tutulumunda hareket kısıtlılığı aylarca sürer ve komşu kaslarda atrofi olabilir. Tutulan eklemlerde tam iyileşme görülür. Ancak kalçada tam ankiloza giden bir kronik artrit ya da aseptik nekroz geliştiği bildirilmiştir (1). Klasik klinik tablo kronik monoartrittir. Kronik oligoartrit nadiren de olsa görülebilir. Bazı uzamış vakalarda, eklem kısıtlılığı ve eklem replasmanına neden olabilen yıkıcı artrite rağmen vakaların çoğu iyileşir (6, 55).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde görülen artritin bir diğer formu gezici poliartrittir. Bu vakalar yanlışlıkla akut romatizmal ateş (ARA) ve juvenil idiyopatik artrit (JİA) tanısı aldıklarından, ayırıcı tanı oldukça önemlidir. Artritli AAA hastalarında ataklar daha genç yaşta izlenmekte olup, erizipel benzeri eritem ile miyalji daha fazladır ve artrit olmayan vakalar ile kıyaslandığında vaskulit ile ilişkisi daha sıktır. Kronik artriti olan bazı AAA vakaları spondiloartrit tanı kriterlerini karşılar. Bu hastalarda genellikle tek ya da iki taraflı sakroileit, entesit, minimal radyografik spinal tutulum

ile karakterize inflamatuvar sırt veya boyun ağrısı izlenir ve hemen hemen her zaman spondiloartritlerin aksine HLA-B27 negatiftir (6).

#### 1.1.5.4. Göğüs ağrısı

Tek taraflı plevrit nedeniyle meydana gelen göğüs ağrısındaki akut febril ataklar tek başına da olabilir veya abdominal ve eklem atakları ile ilişkili olabilir. Tekrarlayan perikardit ile karakterize AAA bildirilmiştir ve nadirdir (8, 55). Perikardit görülme sıklığı %0,5-2,4 arasında değişmektedir (56, 57).

Ülkemizden Tutar ve ark (57) nadir görülen, tek bulgusu tekrarlayan perikardit olan iki AAA olgusu tanımlamışlardır. Perikardiyal ataklar nadiren perikardiyal tamponat ve konstruktif perikardite yol açabilir (56, 57). Tutar ve ark. (18) yaptıkları 42 hastalık bir çalışmada atak sırasında 2 hastada tek bulgu olarak perikardit tespit edilmiş ve perikardiyal inflamasyonun bilinenden daha sık olabileceği yorumunda bulunulmuştur. Perikard tutulumu nadir görülmesine karşın prognoza etkisi önemlidir. Perikard tutulumu ekokardiyografide saptanabilmektedir. Tutar ve ark. (18) yaptıkları bir çalışmada; eğer AAA'nin her atağında perikarditi tespit etmek için ekokardiyografi kullanılırsa perikardiyal atakların tespitinin daha sık olabileceği belirtilmiştir (18). Dabestani ve ark. (19) özellikle AAA'lı erişkin hastalarda yaptıkları bir çalışmada perikardiyal tutulum oranı %27 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. Aynı çalışmada perikardial hastalık perikardial alanda efüzyon veya perikardial kalınlaşma olarak tanımlanmış ve bu bulgular sadece M-mode ekokardiyografi ile tespit edilmiştir. AAA'da ayrıca frotman, EKG'de geçici ST-T segment değişiklikleri ve göğüs radyografisinde kardiak gölgelenme geçici büyüme gibi kardiyak bulgular görülebilmektedir. Perikardial tutulum bazı hastalarda vücudun diğer bölgelerinde eş zamanlı görülebilen ağrı ile birlikte olabileceği gibi ağrısız da olabilmektedir. Çok az hastada da masif efüzyon, kalp tamponadı, konstrikسیون ve aritmi şeklinde de seyredabilmektedir. Ataklar genellikle 2-10 günde sonlanırken bazı hastalarda prednizolon ve kolşisin ile önlenebilmektedir (58). Kees ve ark. (58) yaptıkları retrospektif bir çalışmada, 4000 AAA hastasının 27'sinde kesin ve 30'unda olası olmak üzere toplam 57 hastada perikardit tespit edilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen perikarditli AAA hastalarının sayısının normal popülasyona göre 11 kat yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların 3'ünde AAA'nin

ilk bulgusu olarak perikardit görülmüştür. 15 hastada sadece tek bir perikardiyal atak izlenirken, 12 hastada rekürent atak olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada 17 hastaya ekokardiyografi yapılmış ve 11 hastada perikardiyal efüzyon saptanmıştır. 25 hastaya EKG çekilmiş ve 22 hastada perikarditin karakteristik değişiklikleri izlenmiştir. Göğüs radyografisi olan 21 hastanın sekizinde kardiak silüette büyüme tespit edilmiştir. Tüm hastalar atak sırasında değerlendirilmesine rağmen, sadece 2 hastada frotman tespit edilmiştir (58). Dabestani ve ark. (19) 210 AAA hastasında perikardiyal tutulum ile ilgili yaptıkları ekokardiyografik bir çalışmada randomize olarak 30 hasta alınarak M-mode ekokardiyografi ile perikardiyal tutulum sıklığı araştırılmıştır. Çalışma popülasyonuna konjestif kalp yetmezliği, üremi ve perikardiyal hastalıklarla ilişkili bilinen başka bir hastalık varsa dışlandı. Bu çalışmada 8 (%27) hastada ekokardiyografide perikardiyal tutulum saptandı. İki hastada perikardiyal efüzyon, 2 hastada perikardiyal kalınlaşma ve 4 hastada da hem perikardiyal efüzyon hem de perikardiyal kalınlaşma saptanmıştır. Perikardiyal tutulumu olan hastaların ortalama hastalık süreleri  $28.9 \pm 12.2$  (SD) yıl olarak saptanmıştır.

Göğüs ağrısı, plevra ya da perikard tutulumuna bağlı görülebilmektedir. Plevral enflamasyona bağlı göğüs ağrısının Türk, Yahudi, Araplar'ın %25–50'sinde, Ermeniler'de ise daha fazla olduğu bildirilmiştir (29, 59). Atak sırasında çekilen grafide plevral sıvı saptanabilir. Bu sıvı genelde atak geçtikten sonra kaybolur, bu tanıyı destekleyici bir bulgudur. Olguların %5'inde plevral atak ilk bulgu olabilir. AAA'nın plevral tutulumu, tek taraflı, akut başlangıçlı, hızlı rezolüsyonlu olur ve ne zaman tekrarlayacağı bilinmemektedir. Tutulan plevra tarafında ağrı inspirasyon ile birlikte artar, solunum sesleri o tarafta azalır ve geçici bir plörezi gelişebilir. Plevral sıvı atak geçince hızla geriler, 48 saat içinde kaybolur ve sekel bırakmaz (8, 60).

#### **1.1.5.5. Cilt tutulumu**

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin en karakteristik cilt lezyonu erizipel benzeri eritemdir. Lezyon genellikle tek ya da çift taraflı, bacağın ön yüzünde, ayak bileğinde ve ayak sırtında pembe-mor renkli, ciltten hafif kabarık eritem şeklindedir. Genellikle 2-3 gününde kendiliğinden geriler (3). Beraberinde 1-2 gün süren ateş

yüksekliği bulunabilir. Bunun dışında ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis ve eritema nodozumda AAA'da görülebilen mukokütanöz lezyonlardır (1).

#### **1.1.5.6. Vaskülit**

Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastalarda Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitlerin ortaya çıkma oranı genel populasyona göre daha sık görülmektedir (61, 62).

Henoch-Schönlein purpurası, AAA hastalarında en sık görülen vaskülitlerdendir. Bu çocukların yaklaşık %2,6 ile %5'inde HSP görüldüğü bildirilmiştir (15, 55). Vücutta tipik dağılımı ile palpe edilebilen purpura, gastrointestinal kanama ve glomerulonefrit, AAA hastalarında her zaman akılda tutulmalıdır. Tanı cilt biyopsisinde IgA immün depozitleri ile izlenen lökositoklastik vaskülitin gösterilmesi ile konur (6).

Sürekli olan hastalık, merkezi veya periferik sinir sistemi belirtileri ve perirenal hematoma AAA hastasında PAN'ı düşündüren ipuçlarıdır. Ciltten, sempatik sinirlerden veya kas dokusundan yapılan biyopsilerde nekrotizan vaskülitin gösterilmesiyle PAN tanısı doğrulanır. Ayrıca bu hastalıkta özellikle böbrek, karaciğer veya gastrintestinal yolaktaki arterleri etkileyen anevrizmalar anjiogram ile gösterilebilir. PAN gelişen AAA hastaların daha genç yaşta olduğu ve bu hastalarda daha fazla subkapsüler hematoma izlendiği bildirilmiştir. İmmünsüpresif tedaviye rağmen AAA ilişkili PAN çok ciddi seyredebilir. Kanayan anevrizmalar varlığında arteriyel embolizasyon immünsüpresif tedaviye ek olarak akılda tutulmalıdır (6).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında glomerulonefrit nadiren gelişebilir. İnatçı proteinürinin eşlik ettiği glomerulonefritli bazı AAA hastaları yanlışlıkla amiloidoz tanısı alabilir. Akut orşit nadiren bildirilmiştir (6).

Schwartz ve ark. (63) Behçet hastalığının fazla olduğu toplumlarda AAA hastalık sıklığının da yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu birliktelik Behçet hastalığında MEFV mutasyon sıklığının özellikle vasküler tutulum olanlarda daha fazla izlendiğini gösteren çalışmalarla kanıtlanmıştır (6, 63). Ayrıca bu mutasyonların HSP hastalığında da daha sık izlendiği bildirilmiş ve inflamatuvar hastalık zemininde genetik duyarlılığın da rol aldığı öne sürülmüştür (6). Özen ve ark. (64) MEFV taşıyıcılarının çoğunun subklinik bir inflamasyona sahip olduğunu

ve bu hastalarda romatolojik hastalık gelişmesi durumunda hastalık seyrinin etkilenebileceğini göstermişlerdir. Türk AAA çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada, AAA hastalarında Behçet hastalığı prevalansının (5/1000) Türkiye'deki tüm prevalansa oranla farklılık göstermediği ancak HSP ve PAN hastalığının genel topluma oranla daha sık izlendiği belirtilmiştir. AAA hastalığı ile Behçet hastalığının artmış birlikteliğini gösterecek daha çok çalışmaya gereksinim vardır (8).

Patogenezi tam bilinmemekle beraber; vaskülit gelişen hastaların %50'sinde dolaşan immün kompleksler, kompleman tüketimi ve artmış immün globülin düzeyleri gösterilmiştir (61). Daha az sıklıkla Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE), akut romatizmal ateş (ARA), seronegatif spondilartropatiler, akut poststreptokoksik glomerulonefrit (APSGN) ve enflamatuvar barsak hastalıkları ilerde AAA birlikteliği bildirilmektedir (8).

#### **1.1.5.7.Kas bulguları**

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının ortak özelliklerinden bir diğeri ise efor sonrası özellikle baldır ve uyluk kısımlarında görülen miyaljidir. Bu esnada ateş eşlik etmez ve sadece dinlenme ile kas ağrıları azalır (6). Ağrı sıklıkla egzersiz sonrası ortaya çıkmakta ve çoğunlukla iki gün içinde sonlanmakta ve istirahat veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla düzelmektedir (8).

#### **1.1.5.8. Prodromal Bulgular**

Prodromal bulgular AAA hastalarının yaklaşık yarısında görülebilmektedir. En sık ataklarda tekrarlar ve 20 saat içinde kendiliğinden sonlanır. Atığın geldiği tarafta beliren hafif rahatsızlık hissi (diskomfort prodrom), ya da fiziksel, duygusal ve psikolojik yakınmalar (varyant prodrom) şeklinde olabilmektedir (55, 65). Bazı hastalarda sinirlilik, baş dönmesi, iştah artışı, tat duyusunda değişiklikler gibi çeşitli duygusal ve fiziksel şikayetlerin prodromal belirti olabildiği belirtilmiş (3). Atak oluşumunu tetiklediği bilinen faktörler arasında egzersiz, emosyonel stres, ameliyatlar ve menstrüel sikluslar sayılabilir (52). Lidar ve ark. (65) yaptığı çalışmada, hastaların yaklaşık % 50'nde AAA atak öncesi prodromal belirtiler saptanmıştır, prodromal belirtiler; hafif tatsızlık hissi, fiziksel, duygusal ve nöropsikolojik belirtiler saptanmıştır (65).

### 1.1.8.9. Diğer

Orşit, çocuk ve prepubertal erkeklerde görülebilmekte ve AAA'nın ilk bulgusu olabilmektedir. AAA'lı erkek hastaların %5'inden azında skrotal enflamasyon görülmektedir (3). Sekel bırakmaksızın 12–24 saatte kendiliğinden iyileşmekte, bazen komplikasyon olarak testis torsiyonu gelişebilmektedir (1). Tedavi edilmemiş AAA hastaları, ya da fazla sayıda atak veya amiloidoz olan hastalarda fertilitate azalmıştır. Kolşisin tedavisi fertilitateyi artırır ancak bazı durumlarda oligospermi veya azospermiye neden olabilir (55).

Baş ağrısı, ataklara eşlik edebilmektedir. Multiple skleroz, psödötümör serebri, optik nörit ve rekürren aseptik menenjit nadir görülen nörolojik belirtiler arasındadır (66).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında yapılan çalışmalarda %30-40 oranında splenomegali, %3 oranında hepatomegali ve %6 oranında lenfadenopati (LAP) saptanmıştır (66). Diyare ve malabsorbsiyon; intestinal amiloidozise, kolşisin yan etkisine veya eşlik eden enflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı olarak gelişebilir. Nadiren tiroid bez tutulumu olabilir (66).

### 1.1.6. Laboratuvar

Ailevi Akdeniz Ateşi için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Ataklar esnasında C reaktifprotein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, alfa-2 globulin, beta-2mikroglobulin, serüloplazmin, haptoglobülin, C3, C4 düzeyleri ile eritrosit sedimentasyon hızında (ESR) artış ve nötrofil hakimiyeti olan lökositoz görülebilmektedir (1). Bu bulguların tamamının akut ataklar arasındaki dönemlerde normal olduğu bildirilmesine rağmen son zamanlarda SAA'nın subklinik enflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu bildirilmektedir (66). Subklinik enflamasyonu gösteren diğer bir belirteç de plazmadaki "*soluble vasküler endotelial growth faktör*"dür (67). Atak sırasında hastalarda IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ , IL-2 reseptör düzeylerinin yükseldiği; endotelden salgılanan Nitrik oksit (NO) seviyesinin ise azaldığı gösterilmiştir (68). Akut faz yanıtı amiloidoz gelişmiş hastalarda daha abartılıdır. Amiloidozun en erken bulgusu mikroalbuminüri ve proteinürüdür (1).

Hastaların üçte ikisinden fazlasında MEFV mutasyonlarından M694V, V726A, M694I, M680I ve E148Q mutasyonları görülmektedir (30). M694V mutasyonunun Yahudiler'de ve Türkler'de, M680I mutasyonunun Ermeniler'de;

V726A mutasyonunun Askenazi ve Irak Yahudiler’inde; M694I mutasyonunun ise Araplar’da sık olduğu gösterilmiştir (8, 31). Ailesel Akdeniz ateşli hastalar genellikle homozigot veya birleşik heterozigot (2 allele farklı 2 mutasyon taşıyan) olarak görülmektedir (32). Ailesel Akdeniz ateşli hastalarda yapılan genetik çalışmalar sonucunda; hastalığın fenotipik varyasyonlarının belirli mutasyonların varlığına bağlı olduğu düşüncesi ortaya çıkmıştır (30, 34). Amiloidozlu hastalarda en sık M694V homozigotluğunun olması bu mutasyonun amiloidoza yatkınlık oluşturduğu sonucunu ortaya koymuştur (35). Ancak AAA’lı Türk hastalarda yapılan çalışmalar bu düşüncenin aksini ortaya koymaktadır (36, 37). Ülkemizde Tekin ve ark. (38) tarafından yapılan bir çalışmada AAA’ya bağlı amiloidozlu 18 hastanın hiçbirinde M694V mutasyonu homozigot olarak saptanmamıştır. 11 tanesinde bir allele V726A mutasyonu bulunmuştur. Aynı genotipi taşıyan ve aynı aileden olan bireylerin birinde amiloidoz gelişirken diğerinde gelişmediği ortaya konulmuştur. Bu bilgiler ışığında mutasyonların amiloidoz oluşumunu açıklamada tek başına yeterli olmadığı, çevresel etkenler ve/veya etnik kökene bağlı genetik değişimlerin de hastalığın prognozunda rolü olabileceği, M694V homozigotluğu olsun ya da olmasın tüm AAA hastalarının risk altında olduğu ve tedavi gerektirdiği sonucuna varılmıştır (38). Türkler’de en sık görülen M694V mutasyonunun farklı çalışmalarda %16,9 ile %51,4 arasında olduğu bildirilmiştir. MEFV mutasyon analizinde, her iki mutasyon aynı ise homozigot; farklı mutasyonlara sahipler ise bileşik heterozigot; sadece tek allele mutasyon belirlenmiş ise taşıyıcı veya heterozigot olarak değerlendirilir. Her iki allele de mutasyon gözlemlenmesi, AAA tanısını desteklemektedir. Mutasyon analizinin olumsuz çıkması ile tanının dışlanması sağlanamaz (8, 40, 41).

Görüntüleme yöntemleriyle akut atak sırasında peritonit, plörit, plevral efüzyon ve sinovyal efüzyon gösterilebilir. Uzamış artrit osteoporoz, skleroz, eklem mesafesinde daralma, erozyon ve kalça ekleminde aseptik nekroz saptanabilir (69, 70). Artrit genellikle asimetrik, non-destrüktif karakterdedir. Tutulan eklemlerde 1-2 günde belirgin efüzyon görülür ve 7 gün içinde geriler. Bulanık, pürülan sinovial sıvı saptanır, sterildir (71). Kardiyak amiloidozda ekokardiyografide miyokartda artmış dansiteler, sol ventrikül duvar kalınlığında artış saptanır (69, 70).

### 1.1.7.Tanı

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için kullanılacak spesifik bir test olmadığından tanı klinik ile konulur. Uygun klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı, uygun etnik gruptan olma, kolşisine yanıt, başka bir nedene bağlı olmayan AA tipi amiloidozun bulunması ve ataklar arası dönemde hastaların tamamen normal olması tanı için önemlidir. MEFV geni mutasyonu, sadece şüphelenilen hastalarda tanının desteklenmesi için kullanılır. Mutasyonların gösterilmesi AAA tanısını tek başına göstermez. Laboratuvar sonuçlarında atak esnasında artmış ESR, CRP ve diğer akut faz reaktanlarının yüksekliği ile hafif lökositoz varlığı inflamatuvar bir hadiseye işaret etmektedir. Bazı hastalarda ise homozigot veya bileşik heterozigot mutasyon olmasına rağmen semptom yoktur. Diğer yandan bazılarında da mutasyon olmamasına rağmen kolşisine yanıt olduğu gösterilmiştir. Son araştırmalar daha az pahalı ve çabuk sonuç verecek MEFV mutasyonlarının tespiti üzerine yoğunlaşmıştır. Yine de çoğu merkezde bu gen bölgelerinin bazı ekzonlarının taranıyor olması, henüz bilmediğimiz mutasyonlarında hastalıktan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (6).

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için kliniğin olması gereklidir (72). Tanı için günümüzde Tel-Hashomer kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2) (72). Bu kriterler ile çocuk hastaların tanısında güçlükler olması nedeniyle Yalçınkaya ve ark. (73) yeni tanı kriterleri (Ankara kriterleri) geliştirmiştir, 5 kriterden 2'nin var olması durumunda testin sensitivitesi ve spesifitenin yüksek olduğu belirtilmiştir (Tablo 3).

Bazı vakalarda tipik atak tablosu görülmeyebilir. Atipik olgularda semptomlar daha hafif seyir gösterir ve bu nedenle de tanı zorlukları olabilir. Şüpheli durumlarda genetik tanı önerilmektedir (73).

**Tablo 2.** AAA' da Tel Hashomer Tanı Kriterleri (58, 74, 75)

**A) Major kriterler**

- 1- Artrit ve/veya serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
- 2- Predispozan bir hastalık olmaksızın gelişen AA tipi amiloidoz
- 3- Kolşisine iyi yanıt alınması

**B) Minör kriterler:**

- 1- Tekrarlayan ateş atakları
- 2- Erizipel benzeri eritem varlığı
- 3- Birinci derece akrabada FMF varlığı

Kesin tanı: 2 major veya bir major + 2 minör kriter

Olası tanı: 1 major + 1 minör kriter

**Tablo 3.** AAA' da Ankara Tanı Kriterleri (73)

- 1- Ateş: Axiller 38 C üstü, 6-72 saat ,3 atak
  - 2- Karın ağrısı: 6-72 saat, 3 atak
  - 3- Göğüs ağrısı: 6-72 saat, 3 atak
  - 4- Artrit: 6-72 saat, 3 atak, Oligoartrit
  - 5- Ailede AAA öyküsü
- ≥3 kriter:%55.3 duyarlılık,%99.3 özgüllük  
≥4 kriter:%21.2 duyarlılık,%100 özgüllük

### 1.1.8. Ayırıcı Tanı

Ailevi Akdeniz Ateşinden başka diğer kalıtsal tekrarlayan ateş sendromları arasında; Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili periyodik ateş sendromu (TRAPS), Hiper immünoglobulin D sendromu (HIDS), Muckle-Wells sendromu (MWS), Ailesel Soğuk Ürtiker (FCU), Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom (CINCA) ve Periyodik ateş-adenopati-farenjit-aftöz sendrom (PFAPA) yer almaktadır (6, 7, 15, 55). Ayrıca Blau sendromu, Crohn hastalığı (CD), PAPA sendromu da ((Piyojenik steril artrit, piyodermagangrenosum, akne) ayırıcı tanıda düşünülmelidir (55).

#### 1.1.8.1 Tümör Nekroz Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Ateş Sendromu (TRAPS)

Tümör Nekroz Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Ateş Sendromu (TRAPS) otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalık olup, tümör nekroz faktör reseptör

süper ailesi tip 1A'da (TNFRS1A) mutasyonlar nedeniyle oluşur. TRAPS başlangıçta 'Ailesel İrlanda Ateşi' adı altında sadece İrlandalı ailelerde tanımlanmış olmasına rağmen TNFRS1A mutasyonları birçok toplumda gösterilmiştir (8, 65). TRAPS'taki ataklar AAA'ya oranla daha uzundur. Genelde 1 haftada sonlanır, 3 haftaya kadar uzayabilir (6). Karın ağrısı, miyalji ve yer değiştiren döküntü TRAPS'ın tipik özelliğidir. Torasik ve skrotal ağrı, artrit, konjunktivit, periorbital ödem ataklar esnasında olabilir (6, 15, 55). Ayrıca TRAPS hastalarının yaklaşık %10'unda amiloidoz gelişebilir (55). Etanersept gibi çözünebilir rekombinant antiinsan tümörnekroz faktör (TNF) reseptörü kullanımı TRAPS tedavisinde yeni bir çığır açmıştır (6, 55). Kortikosteroidlerin özellikle belirtilerin başlangıcında verilmesi atakların şiddetini azaltabilir (6). Klinik AAA'ya çok benzemekte olup ayırıcı tanı ancak moleküler analiz ile gösterilebilir (55).

#### **1.1.8.2. Hiperimmünoglobulin D Sendromu (HIDS)**

Hiperimmünoglobulin D Sendromu (HIDS) otozomal resesif kalıtım gösteren otoinflamatuvar bir hastalık olup, ateş, karın ağrısı atakları, artrit ve cilt erupsiyonu ile karakterizedir. Hastalık mevalonat kinazı (MVK) kodlayan gendeki mutasyonlar nedeniyle olup bir grup hastada altta yatan genetik neden net değildir (76). HIDS hastalarının çoğu Batı Avrupa ülkelerindedir. Tipik klinik bulgular, sürekli yüksek olan IgD seviyeleri ve ataklar esnasında idrarda MVA'nın yükselmiş seviyeleri ile karakterizedir. Servikal lenf nodu varlığı, simetrik oligoartrit ve yaygın cilt döküntüsü HIDS'in özelliklerinden olup AAA'dan ayırt ettirir (6, 15). Kolşisin tedavisine yanıtın değerlendirilmesi ve moleküler analiz, AAA'dan ayırıcı tanısında yardımcı olabilir (55).

#### **1.1.8.3. Kryopyrin İlişkili Periodik Sendrom (CAPS)**

Muckle-Wells sendromu, ailesel soğuk ürtiker ve kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom tek bir grup olup, kryopyrin ilişkili periodik sendrom (cryopyrin associated periodic syndrome; CAPS) adı altında incelenmektedir. Kryopyrini kodlayan soğuğun tetiklediği oto-inflamatuvar sendrom (CIAS1, NLRP3) genindeki mutasyonlar ile ilişkilidir (6, 55). Tekrarlayan ürtikeryal döküntü bu hastalıkların ortak bulgusudur. FCU'da atak 1 günden az sürüp cilt döküntüsü soğuğa maruziyetten birkaç saat sonra belirir. MWS'de ataklar 1-2 gün içinde sonlanıp ateş

ve ürtikere artrit eşlik edebilir. Renal amiloidoz ve sağırılık sıktır. CINCA farklı olarak yenidoğan dönemindeki başlangıcı ile daha ciddi bir hastalıktır. Yenidoğan dönemindeki cilt döküntüsü, nörolojik hastalık ve artrit ile ilişkilidir. Patellada ve büyüme kıkırdaklarında hipertrofi karakteristiktir. Körlük ve işitme kaybı olabilir. Kendine özgün dismorfik yüz görünümü daimi özelliğidir (6).

#### **1.1.8.4. Periodik Ateş-Adenopati-Farenjit-Aftöz Sendrom (PFAPA)**

PFAPA sendromunda febril ataklar 1-2 gün içinde sonlanır. Bu hastalığın AAA'dan ayrımı tekrarlayan farenjit, tonsillit ve ağız içi ülser varlığına, ayrıca kolşisine yanıt alınmayıp kortikosteroidlere dramatik yanıt alınmasına dayanır (6, 15, 55).

#### **1.1.8.5. Pyojenik steril artrit - Pyoderma gangrenosum-Akne (PAPA) Sendromu**

Pyoderma gangrenosum-Akne (PAPA) Sendromu erken başlangıçlı nadir görülen bir herediter bozukluk olup özellikle cilt ve eklemleri etkiler. Steril, piyojenik, nötrofilden zengin meteryalin birikmesi sonucu etkilenen eklemlerde belirgin destrüksiyona yol açar. PSTPIP/CD2BP1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Ailevi Akdeniz Ateşi patogenezinde rol alan pyrin'in PSTPIP/CD2BP1 proteinine bağlanması sonucu bu iki hastalığın patogenezinde ortak bir yolak olduğu belirtilmiştir (77).

#### **1.1.8.6. Blau Sendromu**

Özellikle 4 yaşından küçükleri etkileyen, artrit, üveit, cilt döküntüsü ve granülatöz inflamasyon ile karakterize nadir görülen otozomal dominant hastalıklardandır. NACHT bölgesinin santral nükleotid bağlanması etkileyen CARD15/NOD2 genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır (78). Ailevi Akdeniz Ateşi özellikle bazı çocuklarda sadece artrit atakları ile seyredebilir. Doğu Akdeniz gibi beta hemolitik streptokokal enfeksiyonların yaygın olduğu yerlerde bu tip hastalar yanlışlıkla akut romatizmal ateş tanısı alabilir. Türk AAA çalışma grubu Türk toplumunda akut romatizmal ateş sıklığını %5 gibi yüksek bir değer olarak bildirmiştir. Bu hastalarda amiloidoz sıklığının fazla olmasının nedeni olarak ise hastaların çoğunun daha önce yanlış tanı almış olmasına bağlanmıştır (6).

### 1.1.9. Tedavi

Kolşisin tedavide etkinliği ilk olarak 1972 yılında tanımlanmıştır (10). Kolşisin, metafazda mikrotübül sistemini inhibe ederek, monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltır (79). Beyaz küre, siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyini artırarak lizozomal degranulasyonu inhibe eder. Kolşisin oral alımdan sonra ilaç barsaktan özellikle ileumdan emilir. Albümine düşük, nötrofillerdeki P-glikoprotein effluks pompasının (p-glyc) yokluğu nedeniyle mikrotübüllere yüksek afiniteyle bağlanır ve nötrofillerde plazmadan yüksek düzeyde bulunur. Kolşisin ağızdan alındıktan sonra maksimum plazma konsantrasyonuna 1-3 saat içinde ulaşır. Enterohepatik sirkülasyon nedeniyle 6 saat sonra ikinci pik oluşur. Vücuttan atılımı başlıca safra yoluyla olur. İlaç alındıktan sonra 7-10 gün sonra bile az miktarda da olsa idrarda ölçülebilir. Karaciğerde sitokrom P450 sisteminde demetilasyon olur ve safraya atılır (80, 81). Kolşisin anne sütüne geçer ve yağ asitlerine bağlanır (82).

Kolşisin tedavisi ile AAA'lı hastalarda hem nöbet şiddeti, hem de nöbet sıklığı ve amiloidoz gelişme sıklığı belirgin olarak azalmaktadır. Kolşisin ile hastaların %75'inde tam remisyona sağlanırken; %95'inde belirgin iyileşme görülmektedir (83). Önerilen profilaktik kolşisin dozu 1-1,5 mg/gündür. Daha yüksek dozların bölünmüş dozlarda verilmesi önerilmektedir. Kolşisin sadece ataklarda alındığında etkili değildir, asıl etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle tüm yaşam boyu kullanılması zorunludur. Tedaviye ara verilirse, ataklar yeniden başlamaktadır (83).

Zemer ve ark. (84), günlük kolşisin kullanımının AAA atak sıklık ve şiddetini azaltmakla beraber esas olarak hastalığa ikincil amiloidoz gelişimini engellediğini göstermişlerdir. Uygun dozda tedavi alan hastalarda atak görülse bile amiloidoz gelişiminin önlediği görülmüştür (83, 84). Genelde kolşisinin 2 mg/gün dozu etkin olamıyorsa daha yüksek dozlarda etkisiz olacağı bildirilmiştir. Bu durumda kolşisin direncinden bahsedilir. Ancak amiloidozu önlediği için kolşisine dirençli atakları olan hastaların bile kolşisin tedavisine devam etmesi önerilmektedir (84).

İlacın en sık yan etkisi özellikle yüksek dozda diyare ve karın ağrısıdır. Diğer yan etkiler ilaç dozu azaltılması veya ilaç tedavisine ara verilmesi ile geri normale dönebilen döküntü, saç dökülmesi, lökopeni, trombositopeni, nöropati, miyopati, karaciğer hasarı ve sperm fonksiyonlarında bozulmadır (6, 15).

Kadın ve erkek üreme sistemi üzerine kesin etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Kolşisinin uzun dönem kullanımı ile erkek infertilitesi arasındaki ilişkiyi gösteren geniş çalışmalar olmamakla birlikte ilacın sperm sayısını azalttığı ve ilacın kesilmesi ile sperm sayısının arttığı bilinmektedir (85). Kadın infertilitesi ile ilgili yapılan bir çalışmada ise hamilelik öncesi ve sırasında kolşisin kullanan 225 gebe izlenmiş, çocuklarında fetal anomalilerde artış olmadığı gözlenmiştir (86). Şu an için önerilen kadınların gebelikte de ilaca devam etmesi, ilaç dozunun 0.5-1 mg/güne düşürülmesi ve eğer mümkünse amniyosentez yapılması yönündedir (87).

Tunca ve ark. (88), kolşisine yanıt alınamayan hastalarda tipik AAA atakları esnasında interferon-alfa(IFN- $\alpha$ ) ile semptomları baskılamayı başarmışlardır. Bununla birlikte IFN- $\alpha$  tedavisinin yararı yine aynı grup tarafından yapılan çift kör kontrollü çalışmada doğrulanamamıştır (88). Calguneri ve ark. (89) ise kolşisin tedavisine ek olarak sürekli IFN- $\alpha$  tedavisinin kolşisine dirençli hastalarda AAA ataklarının kontrol altına alınmasında etkili olabileceğini göstermişlerdir (89).

Kolşisin kullanan dirençli AAA hastalarında Thalidomid kullanımının atak sayısını azalttığı bildirilmiştir. Thalidomid kemotaksisi engeller ve monosit fagositozunu azaltır. Ayrıca seçici olarak TNF- $\alpha$  üretimini engeller. Yan etkilerinden özellikle proksimal kas güçsüzlüğü, aşırı uyuklama hali ve periferik nöropati yapması klinik kullanımını kısıtlayan nedenlerdendir (80).

Son zamanlarda kullanılmakta olan ve etkinliği gösterilmiş bir diğer tedavi seçeneği ise IL-1 reseptör antagonisti anakinra'dır. Anakinra tedavisi verilen kolşisine dirençli hastalarda yakınmaların belirgin şekilde gerilediği ve yan etkilerin nadir izlendiği bildirilmiştir (16). En sık izlenen yan etkiler el ve yüzde görülen ürtikeryal döküntüler olup, antihistaminik kullanımı ile kontrol edilebilmektedir (18). Bir diğer tedavi seçeneği ise etanercept ve infliximab gibi anti-tümör nekroz faktör (anti-TNF) alfa ajanlarıdır. Bu ilaçların kolşisine dirençli AAA hastalarında iyi bir seçenek olduğunu gösteren olgu raporları bildirilmiştir (16). Kolşisin dirençli olgularda kullanılan diğer bir tedavi seçeneği de IL-1 alfa antagonisti canakinumab'tır (81).

## 1.1.10. Komplikasyonlar

### 1.1.10.1. Amiloidoz

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının en ciddi komplikasyonudur ve genelde ilk önce böbrekleri etkilemektedir. Amiloidoz, çeşitli organlarda fibriler proteinlerin depolanması ile karakterize bir protein metabolizması hastalığıdır. Uzun süren doku hasarı ve enflamasyon, SAA seviyelerinin yükselmesine yol açmaktadır. Artan SAA, tek başına amiloid depolanması için yeterli değildir. SAA'nın amiloid dönüşmesinde monositten salgılanan matriks metalloproteinazlar 1, 2 ve 3 gibi enzimlerin etkili olduğu düşünülmektedir (90).

Ailevi Akdeniz Ateşi sekonder amiloidoz için tipiktir. Farklı etnik gruplarda amiloidoz prevalansı farklılık gösterir. Türk toplumunda sıklığı oldukça yüksek bildirilmiştir (%12,9) (6, 8). Geç başlangıçlı AAA hastalığının amiloidoz açısından daha düşük bir risk oluşturduğu bilinmesine rağmen, Türk toplumunda 40 yaşından sonra başlangıç gösteren hastaların riskten bağımsız olmadığı bilinmektedir (10).

Ailevi Akdeniz Ateşi açısından pozitif aile öyküsü olan ve AAA'nın bilinen klinik özelliklerinin olmadığı AA tip amiloidoz klasik olarak fenotip 2 olarak adlandırılır. Fenotip 2 prevalansı oldukça düşüktür (6, 8, 91).

Mutasyon tipinin belirlenmesi AAA hastalığının şiddetini ortaya koymak için önerilmiştir. M694V'de olan mutasyonların erken başlangıçlı ciddi hastalık, sık tekrarlayan ataklar, atakların kontrol altına alınması için yüksek doz kolşisin ihtiyacı ve tedavi edilmeyen hastalarda amiloidoz sıklığındaki artış ile ilişkili olduğunu gösteren birçok yayın bildirilmiştir. Diğer bir taraftan E148Q mutasyonu hafif düzeyde hastalık ve düşük düzeyde geçiş ile ilişkilidir (6).

Yahudi, Ermeni ve Araplarda homozigot M694V mutasyonu amiloidoz gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak ön görülmesine rağmen, M694V'den farklı mutasyonlar olan amiloidoz hastaları da vardır. İlginç olarak Türkler tarafından daha önce yapılan 2 büyük ölçekli çalışmada M694V homozigotitesi ile amiloidoz gelişimi açısından ilişki olmadığı ortaya konulmuştur (6). Ancak başka bir çalışma daha Türk AAA hastalarında bu tip bir ilişkiyi göstermiştir (6). Bu sebepten dolayı AAA hastalarının fenotipik özellikleri sadece MEFV mutasyonları ile belirlenmiyor gibi görünmektedir. Serum amiloid A1

(SAA1) geni için  $\alpha/\alpha$  genotip varlığı ve erkek cinsiyet amiloidoz gelişimi için ortaya koyulan diğer güncel risk faktörlerindedir (6).

Kolşisin kullanımından önce, amiloidozun AAA'lı hastalarda tüm dünyada benzer sıklıkta gözlenmemesi nedeni ile amiloidoz gelişiminin etnik köken, heredite ve çevresel faktörlerden etkilendiği düşünülmüştür (92). Ebeveyn akrabalığı veya ailede amiloidoz öyküsü olanlarda altı kat daha fazla olduğu saptanarak hereditenin, tedavi edilmeyen Kuzey Afrika Yahudi'lerinde %90, Türkler'de %60 olduğu gösterilerek etnik kökenin önemi, Ermenistan'da yaşayan Ermenilerde %25 iken Amerika'da yaşayan Ermeniler'de %1 oranında olduğu belirtilerek çevresel faktörlerin önemi vurgulanmıştır (29, 59).

Ailevi Akdeniz Ateşinde amiloidoz varlığı, son dönem böbrek yetmezliğine neden olan progresif nefropatiye yol açar. Böbrek dışında; gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, adrenal bezler, kalp, akciğer ve tiroid bezi de amiloidozdan etkilenmektedir (66, 93). Amiloidoz başlangıçta böbrek tutulumuna ait belirtiler verir. Önce aralıklı, daha sonra devamlı proteinüri şeklinde kendini gösterir. Hastaların kliniği proteinürik, nefrotik ve üremik dönem olmak üzere üç bölümde ilerlemektedir. Proteinüri başlangıcından 2-13 yıl sonra son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (66). Amiloidozun en erken görülen bulgusunun proteinüri olması nedeni ile AAA'lı hastalarda tam idrar tahlilinin düzenli aralıklarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Devamlı proteinüri durumunda biyopsi yapılarak amiloidoz gösterilmelidir (72).

Tanıda en yüksek doğruluk oranı böbrek biyopsisi ile sağlanır. Rektal submukozal biyopsi ise %70-80'lik doğruluk oranı ile şüpheli vakalarda en sık başvurulan tanı yöntemidir (72).

#### **1.1.10.2. AAA'nin kardiyovasküler sistem komplikasyonları**

Birçok otoimmün romatolojik hastalıkta, kardiyovasküler hastalıkların önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu gösterilmiştir (94). AAA'da da kardiyovasküler etkilenme nadir olmakla birlikte görülebilmektedir (94). AAA, akut atak dışında ataksız dönemde de enflamasyon ile seyreden bir hastalıktır. Kronik enflamasyon; endotelial disfonksiyonuna yol açarak kardiyovasküler sistemi etkileyebilir. Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastalarda perikardit, aritmi, ateroskleroz,

ventrikül disfonksiyonları, kalp hızı değişkenliğinde azalma ve aort elastisitesinde değişiklikler olabileceği bildirilmiştir (95-98).

Otoenflamatuvar hastalıklardan olan AAA akut serözit atakları ile seyrettiği için perikardit ve perikardiyal efüzyon oluşturması en bilinen kardiyak tutulumdur. Enflamatuvar süreç, epikard, miyokard ve perikard tutulumuna neden olur. Perikardit görülme sıklığını Türk AAA çalışma grubu %1,4, Tutar ve ark. (57) %3,6 olarak bildirmişlerdir (8, 57). Ancak ülkemizde yapılan bu çalışmaların aksine, Dabestani ve ark. (19) yaptıkları bir çalışmada; AAA hastalarındaki perikardit sıklığı %27 olarak bildirilmiştir. Perikardit, bazı hastalarda tekrarlayabilir. Tekrarlayan perikardit atakları sonucunda adezyonlar oluşarak olay kronikleşir. Bu durum konstriktif perikardit ve kardiyak tamponat gelişimi için risk faktörüdür (57).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında ritim anomalileri ve ileti bozuklukları olduğu da gösterilmiştir (29, 59). İleti bozukluklarına neden olan ana etmenin endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz olduğu bilinmektedir. Miyokardiyal tutulum ve otonomik disfonksiyon ise repolarizasyon bozukluklarına neden olmaktadır. Repolarizasyon bozuklukları olarak P dalga dispersiyonu ve QT dispersiyonunda (QTd) uzama görülebilmektedir. P dalga dispersiyonunda uzama atriyal taşikardi, QT dispersiyonunda bozulma ventriküler taşikardiye neden olmaktadır. QT dispersiyonunda uzama, "*torsades point*" ve ani ölüme yol açar. Nussinovitch ve ark. (99), AAA ve kontrol grubu arasında QT dispersiyonunda farklılık saptamazlarken, Akçay ve ark. (100) AAA'lı hastalarda QT dispersiyonunun kontrol grubuna göre daha uzun olduğunu ve bu hastalarda ventriküler aritmilere eğilim olabileceğini göstermişlerdir.

Enflamasyon, ateroskleroz başlangıcı ve ilerlemesinde, akut koroner olayların gelişmesi veya kronik iskemik kalp hastalığı oluşmasında önemli bir nedendir (101). Kronik enflamasyonla seyreden tüm hastalıklar gibi AAA'lı hastalarda erken koroner arter hastalığı gelişmesi açısından risk taşımaktadırlar (8). Semptomsuz dönemlerde bile enflamasyonun devam etmesi nedeni ile bu risk daha fazladır (95). Langevitz ve ark. (101), kolşisin tedavisi kullanan AAA'lı hastalarda koroner arter hastalığı prevalansını %15,5 olarak saptamışlardır. Bu oranın genel popülasyondaki koroner arter hastalığı prevalansı ile benzer olması nedeniyle, kolşisinin iskemik kalp hastalığı insidansını azalttığı sonucuna ulaşmışlardır (101).

Miyokard tutulumu, özellikle ventrikül diyastolik disfonksiyonu enflamatuvar hastalıklarda yaygın görülen bir problemdir. Kalp kasındaki fibröz skar, anormal miyokardiyal kollajen depolanması, fokal enflamasyon, vaskülit ve arterit gibi çeşitli mekanizmalar ile ventrikül disfonksiyonunun oluştuğu bilinmektedir (102). AAA'lı hastalarda ventrikül fonksiyonlarında da bozulma olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (95-98, 102). Erişkin yaş grubunu içeren çalışmalarda; Terekeci ve ark. (103) ventrikül fonksiyonlarında bozulma saptamazken, Çalışkan ve ark. (96) ile Tavail ve ark. (97) sol ventrikül fonksiyonlarının bozulduğunu, Sarı ve ark. (102) ise sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulduğunu göstermişlerdir. Çocuklarda ise 2009 yılında Baysal ve ark. (98) sadece sol ventrikül fonksiyonlarına bakarak diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğunu saptamışlardır.

Özdemir ve ark. (104) 2012 yılında her iki ventrikül fonksiyonlarını incelemiş, sağ ventrikül fonksiyonlarında bozulma olduğunu belirtmişlerdir. Enflamasyon sonucu dolaşımda sitokinler artar. Dolaşımdaki enflamatuvar mediyatörlerdeki (TNF-a, IL-2R, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12) artış aortik intimadaki kollajen ve elastini bozar.

Kardiyak otonom sinir sistemi, kardiyak aktivitenin düzenlenmesinde ve normal kardiyak elektrofizyolojinin modülasyonunda önemli rol oynar. AAA hastalarında kardiyak otonom sistem etkilenimi olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir (105, 106). Kalp hızı değişkenliği, kardiyak otonom sinir sistemini değerlendirmek üzere kullanılan noninvazif bir tekniktir. Nussinovitch ve ark. (107) 2011 yılında 20 erişkin AAA hastasında yaptıkları çalışmada amiloidoz gelişen hastalarda kalp hızı değişkenliği daha düşük saptanmıştır. Canpolat ve ark. (95) ise 38 erişkin AAA hastasında kalp hızı değişkenliği parametrelerinde farklılık saptamamışlardır. AAA'lı çocuklarda bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışma literatürde rastlanmamıştır .

### **1.1.11. Prognoz**

Düzenli kolşisin tedavisiyle hem atak sıklığı ve şiddeti, hem de amiloidoz gelişimi kontrol altına alınabilir. Kolşisin tedavisiyle prognoz oldukça iyidir. Hastanın tedaviye uyumu, dolayısıyla eğitimi oldukça önemlidir. Hastalığın gidişini amiloid gelişimi belirler. Renal amiloidoz gelişenlerde nefrotik sendrom ve ilerleyici böbrek yetmezliği tablosu içinde son dönem böbrek yetmezliğine ulaşılır (108). Eğer

tanı anında hastanın amiloidozu gelişmemişse ortalama yaşam beklentisi sağlıklı bir kişi ile hemen hemen aynıdır. Kolşisin kullanılmaya başlanmadan önce 40 yaşını geçen hastaların neredeyse %60'ında amiloidoz gelişmekte idi (109). Kolşisin tedavisi alan hastaların ise yalnızca %2,3'ünde amiloidoz geliştiği saptanmıştır (110). Amiloidozu önleme, günlük kolşisin tedavisine uyumu gerektirir. Bu, atak geçirmeyen hastalar için de yaşamsal önem taşır. Tedaviye ara veren veya kısa süreli de olsa uyumsuzluk gösteren hastalarda klinik olarak belirgin amiloidozun gelişebildiği gösterilmiştir (108).

## **1.2. Elektrokardiyografi (EKG)**

Çocuk kalp hastalıklarının tanı, tedavi ve izlenmesinde elektrokardiyografi önemli yer tutar. Sağlıklı çocuklarda EKG yaşla ilgili önemli değişiklikler gösterir. Çocuklarda kalp hızı, PR, QRS, QT süreleri, R ve S voltajlarını değerlendirmek için yaşa göre normal değerlerin belirtildiği tablolar kullanılmaktadır (106).

Bir EKG incelemesinde; ritim, kalp atım hızı, P, QRS, T aksı, PR, QRS ve QT intervalleri, P dalgasının şekli, süresi, QRS süresi, amplitüdü, R/S oranı, anormal Q varlığı, varsa yeri, ST segmenti, T dalgası değişiklikleri değerlendirilir (106). EKG trasesi 1 mm aralıklı ve 5 mm aralıklı kalın yatay ve dikey çizgilerle bölünmüştür. Bir mm aralıklı yatay çizgilerden segmentlerin süresi ölçülür. Trase doğru kalibre edildiği zaman 10 mm 1 mV'a eşittir. Yatay çizgiler zamanı gösterir. Kağıt hızı genellikle 25 mm/sn olduğundan, her iki ince çizgi arası 0,04 saniyelik bir süreyi ifade eder. Buna göre bir dakika içinde bu çizgilerden 1500 tane vardır. Ritmi düzenli bir EKG'de RR aralığı içinde kaç tane 0,04 sn varsa 1500 bu sayıya bölündüğünde kalp hızı elde edilir. Eğer ritim düzenli değilse 5-10 tane RR aralığı ölçülerek ortalamaları alınır ve 1500 bu sayı ile bölünerek kalp hızı hesaplanır (111).

### **1.2.1. Sinüs ritminin oluşumu**

Normal sinüs ritmi sinoatriyal (SA) düğümünden çıkar. SA düğüm superior vena kavanın sağ atriuma açıldığı yere yakın, epikardın altında yer alır. Buradan çıkan uyarı sağ ve sol atriyumunu depolarize eder ve elektrokardiyografik olarak P dalgasını oluşturur (111). Atriyal uyarı atriyoventriküler (AV) düğüme ulaştığında ileti kalbin diğer yapılarına göre nispeten yavaşlar ve PQ segmenti oluşur. Uyarı his huzmesine ulaştığında ileti çok hızlanmakta ve purkinje fibrilleri yolu ile sağ ve sol

dallara ayrılarak ventriküler kası depolarize ederek QRS kompleksini oluşturur. T dalgası ise ventrikülün repolarizasyonu sırasında oluşur, ancak atriyal kasın repolarizasyonu EKG’de görülmez (111).

### 1.2.2. QT intervali

QT intervalinin ölçümü EKG değerlendirilmesinin önemli bir basamağıdır. İlk olarak 1895 yılında, insan kalbinin elektriksel potansiyelinin izlenmesinde QT intervalinin önemi belirtilmiştir. Yaklaşık 25 yıl sonra Bazett, QT intervalinin ventriküler sistolü yansıttığını ve bu sürecin kalp hızı ile değiştiğini tanımlamıştır (112). Bundan sonra RR intervalinde en doğru biçimde QT hesaplanabilmesi için birçok farklı formül geliştirilmiştir. Ancak QT intervalinin hesaplanmasında günümüzde en sık kullanılan Bazett formülüdür (112).

Modifiye Bazett Formülü: Düzeltilmiş QT süresi (QTc) =  $QT/\sqrt{RR}$  Modifiye Bazett formülünde QT aralığı kalp hızına göre (60/dakikaya normalize edilerek) düzeltilmektedir. QT süresinin üst sınırı 6 ayın üstündeki çocuklarda 440 msn olarak belirtilmiştir (112).

QT süresi QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan süredir (113). QRS kompleksinin başlangıcı Q dalgasının ilk defleksiyon noktasından başlar. T dalgasının sonu olarak izoelektrik hatta geri döndüğü nokta alınır. U dalgası mevcut ise QT intervali T ve U dalgası arasındaki kavsin en alt noktasından hesaplanır. Ölçüm T dalgasının bu izoelektrik hatta sonlandığı noktadan geri dönülerek yapılır (113). DII, Q dalgasının kolay görülebilmesi nedeni ile QT ölçümünde kullanılacak en iyi derivasyondur (106).

QT intervali en erken ve en geç ventriküler repolarizasyon arasında geçen süreyi ölçtüğü için, ventriküllerin elektriksel "*recovery*"sinin belirlenmesinde kullanılabilen bir parametredir (114). QT süresindeki değişkenlik epikardial monofazik aksiyon potansiyali süresi ile yakından ilişkilidir (114). Ventriküler "*recovery*" zamanının homojen olması kalbi aritmilere karşı korur. Bölgesel ventriküler repolarizasyonda meydana gelen değişiklikler bu homojeniteyi bozarak QT intervalini uzatır ve aritmi riskini artırır (114).

### 1.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO), kalp hastalıklarının tanı ve izleminde önemli rol oynayan, güvenilir, noninvazif, tekrarlanabilir ve pahalı olmayan bir tekniktir. Ultrason dalgalarının kardiyolojide kullanılma şekli olup; kardiyak anatomi, fizyoloji ve hemodinami konusunda detaylı bilgiler vermektedir (106). Transduserin içindeki "*piezoelektrik*" kristaller elektrik uyarısını mekanik uyarıya (ses dalgası) çevirir, dokulara iletilen ses dalgalarından yansıyanlar toplanır, yeniden elektrik uyarısına çevrilerek ekranda görüntü oluşturulur (115).

#### 1.3.1. Ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi

**İzovolemik kontraksiyon fazı (İVCT):** Ventrikül sistolünün başlaması ile birlikte her iki ventrikül içindeki basınç hızla yükselmeye başlar. Sol ventrikül içi basınç sol atriyum içi basınçtan ve sağ ventrikül içi basınç sağ atriyum içi basınçtan yüksek düzeye geldiği anda her iki taraftaki atriyoventriküler (A-V) kapaklar kapanır. Bundan sonra her ikiventrikülde basınç hızla yükselmeye devam eder. Sol ventrikül içi basınç aort basıncından, sağ ventrikül içi basınç pulmoner arter basıncından yüksek düzeye çıktığında aort ve pulmoner kapaklar açılır. Ventrikül sistolünün başlangıcından aort ve pulmoner kapakların açılmasına kadar geçen süreye izovolemik kontraksiyon fazı adı verilir (106, 116).

**Ejeksiyon fraksiyonu (EF):** Ventriküllerden vücuda pompalanan kanın diyastolsonunda ventriküllerde bulunan toplam kan miktarına oranlaması sonucu elde edilen değerdir. Sağlıklı çocuklarda normal EF değeri %66'dır (106, 116).

**Fraksiyonel kısalma (FS):** Ventriküllerin diyastol sonu çapından sistol sonu çapının çıkarılıp, bulunan değer diyastol sonu çapına oranlanması sonucu elde edilen değerdir. Sağlıklı çocuklarda normal FS değeri %36'dır (106, 116).

Ekokardiyografik incelemede Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerdir (106, 113).

#### 1.3.2. Ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi

**İzovolemik relaksasyon fazı (İVRT):** Semilunar kapakların kapanması ile mitral ve triküspid kapakların açılması arasında gerçekleşen süredir. Bu dönemlerde

ventriküler basınç hızla düşer ve giderek negatif basınç oluşur. Atriyumların ve ventriküllerin basıncı eşitlendiğinde atriyovertriküler kapaklar açılır (106, 116).

**Hızlı doluş fazı (E dalgası):** Mitral ve triküspid akımların başlangıcından, sağ ve sol ventriküllerin doluş hızlarının plato yaptığı zamana kadar olan fazdır. Bu faz miyokardın viskoelastik özelliğine, ventriküllerin relaksasyonuna ve kompliyansına bağlıdır. Bu fazda ventriküllerde basınç artmaktadır. Bu basınç artışı ventrikül basınç eğrisinde E dalgası olarak gösterilir (106, 116).

**Diyastaz fazı (pasif doluş):** Hızlı doluş fazının sonundan atriyumların kasılmasının başlangıcına kadar geçen süreyi içermektedir. Ventriküllerin basınç ve volümlerinde çok az değişiklik olduğu bu fazda kalp hızı ve ventriküllerin esnekliği en önemli faktörlerdir (106).

**Atriyum sistölü (A dalgası):** Atriyumların sistölü ile kanın ventriküllere doluşudur. Atriyumların sistölü sırasında sol atriyum basıncı 6-7 mmHg'ye çıkmakta ve meydana gelen bu değişiklik atriyum basınç eğrisinde A dalgası ile gösterilmektedir (106, 116). Diyastolik işlevler birçok kalp hastalığında sistolik fonksiyonlardan önce bozulmaktadır. Bundan dolayı diyastolik fonksiyon bozukluğunun saptanması hastalığın erken döneminde tanının koyulmasına olanak sağlar. Ventriküllerin pulsed-Doppler ekokardiyografi ile diyastolik işlevlerini belirlemek için apikal dört boşluk konumunda, atriyovertriküler kapakların hemen üzerinde ve akıma paralel ölçüm yapılır. Bu şekilde elde edilen mitral ve triküspid akım traseleri atriyumlardan ventriküllere geçen kanın zamana göre akım hızını gösterir (112, 117).

**Deselerasyon zamanı (DT):** (Erken diyastolik akım velositesinin pik yaptığı nokta ile bu akımın sonlandığı nokta arasındaki süre) Sağlıklı çocuklarda erken diyastolik akımın geç diyastolik akıma oranı ( $E/A$ )>1'dir.

Ventrikül kompliyansının bozulduğu durumlarda pasif doluş amplitüdü (E dalgası) azalır, aktif doluş önem kazanır ve A dalgası amplitüdü artar.  $E/A$  oranı tersine döner ve izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT) uzar (113).

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Aralık 2014 - Haziran 2016 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji Polikliniğine başvuran 99 AAA tanısı alan (35 AAA atak döneminde olan) ve Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine rutin izlem amacı ile başvuran kronik hastalığı olmayan tamamen sağlıklı aynı yaş grubundaki 24 çocuk ise kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmaya alınan tüm çocukların ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek onam formu imzalatıldı. Çalışmaya başlamadan önce Fırat Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (19.11.2014 tarihli, 63684 sayılı karar) onay alındı.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı Tel Hashomer ve Ankara Kriterlerine göre konuldu (76-79). Kesin tanı alamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

### 2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1-Tel Hashomer ve Ankara Kriterlerine göre AAA tanısı olan hastalar,
- 2-Kardiyovasküler sistem patolojisinin olmaması (Ekokardiyografi ile yapısal veya fonksiyonel kardiyovasküler sistem patolojisinin saptanmaması),
- 3-Ailenin çalışma yapılmasına izin vermesi.

Çalışma prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya alınan tüm olgulardan anamnez, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri alındı. Başvuru anındaki yaş, tanı yaşı, ilk atak yaşı, doğum yeri, ebeveynler arası akrabalık, eşlik eden hastalıklar, atak sıklığı, atak süresi, tedavi süresi, tedavi dozu, tedaviden sonra atak sıklığı, tedaviden önce atak sıklığı, başvuru anında ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve atak öncesi prodromal belirtiler sorgulandı. Tüm olguların ayrıntılı fizik muayeneleri, vücut ağırlığı, boy, arteriyel kan basıncı ölçümleri hep aynı çocuk doktoru tarafından yapıldı.

Tüm olguların hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, beyaz küre sayısı değerlerini içeren tam kan sayımı, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, CRP, ESR, ASO, fibrinojen, total protein ve albumin ölçümleri yapıldı. PA-AC ve EKG çekimleri yapıldı.

Ailevi Akdeniz Ateşli hastaların Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda istenen genetik mutasyon analiz sonuçları dosyalardan incelendi.

Tüm AAA ve kontrol grubu hastalarına ait kardiyovasküler sistem muayeneleri, EKG ve EKO kayıtlarının değerlendirilmesi aynı pediatrik kardiyolog tarafından yapıldı. EKG çekimi, çocuk 10 dakika dinlendikten sonra, oda sıcaklığı 20-23 derecedeyken, supin pozisyonda "*Trismed Cardipia 400 markalı*" 6/12 kanal monitörlü EKG cihazı ile yapıldı. Elektrotlar standart prosedüre uygun şekilde anatomik pozisyonlarına yerleştirildi.

Rutin EKG değerlendirilmesi yapıldı. R-R mesafesi, ritm, QRS voltajı, T dalga ölçümleri, P mesafesi, PR aralığı, S-T değişikliği, QRS aralık, QT aralık, aks hesaplaması olarak değerlendirildi. Rutin EKG değerlendirilmesinin ardından kalp hızına göre düzeltilmiş QT süresi QTc hesaplandı. Tüm ölçümler manuel olarak yapıldı. QT intervali, Q dalgasının başlangıcından Tdalgasının izoelektrik hatta döndüğü nokta olarak alındı. Düzeltilmiş QT (QTc) Modifiye Bazett formülü ile hesaplandı (122). PA-AC de kardiyotorasik indeks hesaplandı.

Ekokardiyografi ile elde edilen standart veriler daha önceden hazırlanan ekokardiyografi formlarına kaydedildi. Ekokardiyografik çalışmalar GE Medikal System- Vivid pro 7 EKO cihazı ile 3 MHz prob kullanılarak yapıldı. Tüm olguların ekokardiyografi değerlendirmeleri çocuk sakin durumdayken yapıldı. Hiçbir hastaya sedatif verilmedi. Her hastanın incelemesi yaklaşık 20 dakika sürdü. M-Mode ekokardiyografik ölçümler ise Amerika Ekokardiyografi Derneğinin MMode standardizasyon komitesinin önerilerine göre yapıldı. M-Mode ölçümleri parasternal uzun aks pencerede kursor sol ventrikülde mitral kapak seviyesindeyken yapıldı (118).

M-Mode ekokardiyografik ölçümlerde EF, FS, ventriküler septal ve sol kalp arka duvar kalınlıkları (IVSd-IVSs, LVPWd-LVPWs), kardiyak kitle (LVPdMass), E dalgası (sol ventrikül erken doluş), A dalgası, E/A dalga oranları, IVRT (izovolumetrik relaksasyon zamanı), IVCT (izovolumetrik kontraksiyon zamanı), ET (ejeksiyon zamanı), DT (deselerasyon zamanı), perikard kalınlığı ve perikard efüzyon miktarı ölçümleri değerlendirilip kaydedildi.

Standart pulsed-Doppler akım ölçümleri mitral ve trikuspit kapak seviyesinden yapıldı. Akımın mümkün olan en yüksek seviyede alınması için görüntüleme ayarlandı. Diyastolik mitral kapak akımı ve trikuspit kapak akımı ile ilgili ölçümler apikal dört boşluk penceresinden alındı. Mitral kapak ve trikuspit

kapak yaprakçıklarının uç kısımları arasından; Mitral ve triküspit kapak E dalgası: Hızlı ventriküler doluş. Mitral ve triküspit kapak A dalgası: Atriyal kontraksiyon ile oluşan ventriküler doluş. E/A oranı: E ve A dalgalarının oranlanması ile elde edildi. İzovolemik relaksasyon zamanı: Semilunar kapağının kapanmasından atriyoventriküler kapağın açılmasına kadar geçen süre. Deselerasyon zamanı (DT): E dalgasının en yüksek noktasından Doppler eğrisinin bazale döndüğü kısma kadar olan aralık hesaplandı (105).

Perikard tutulumu; EKG’de ST değişiklikleri değerlendirilerek, transtorasik ekokardiyoğrafide ise parasternal uzun aks görüşte M-mode ölçümle end diyastolde sol ventrikül arka duvar perikard alanında 2 mm üstündeki perikard kalınlığı ve/veya aynı bakıda apikalde perikardiyal efüzyon miktarı 3 mm’den fazla olan hastalar perikard tutulumu kabul edildi. Olgularda Transtorasik M-Mod EKO ile parasternal uzun aks pencerede perikardiyal efüzyon ve perikard kalınlığı (aynı pediatrik kardiyolog tarafından üç ölçümün ortalaması alınarak) değerlendirilmeye alındı (18, 19, 119).

Hastalara ait demografik veriler, klinik durumları, laboratuvar değerleri ve kullanılmış olan tedavi rejimlerine ait bilgilerin kaydedilmesi ve her hasta için veri değerlendirme formu hazırlandı.

## **2.2. İstatistiksel Analiz**

Araştırmamızın veri analizi için bilgisayar ortamında “SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows” istatistik programının 16.0 versiyonu kullanılmıştır. Normal dağılan verilerde, ortalama±standard sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenlerde ortanca (en düşük-en yüksek) değerler ve nominal değişkenler ise vaka sayısı (%) şeklinde gösterildi. Ortalamaların karşılaştırmasında Student’s t test, ortancaların karşılaştırmasında Mann -Whitney U test ve yüzdelerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır. P<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun 123 olgu alındı. Bu olguların 99'u AAA hastası, 24 'ü kontrol grubu olarak değerlendirilmeye alındı. AAA hastalarının 64'ü (% 64,64) atak dönemi olmayan ve 35'i (% 35,35) atak dönemi olan hastalardan oluşuyor idi (Tablo 4). Çalışma grubundaki 99 AAA hastalarının 56'sı (% 56,5) erkek ve 43'ü (% 43,5) kız ve erkek:kız oranı 1,3 idi. Kontrol grubundaki 24 hastaların 13'ü (% 54,1) erkek ve 11'ini (% 45,9) kızlar oluşturuyordu. AAA hastalarının yaş ortalaması  $9,6 \pm 3,7$  yıl, en düşük yaş 2,5 yaş, en yüksek yaş 17 yaş idi. AAA hastalarının tanı yaşı ortalaması  $6,5 \pm 3,2$  yıl idi. En erken tanı alan hasta bir yaşında ve en geç tanı alan hasta 15 yaşında olduğu görüldü.

**Tablo 4.** Olguların gruplara göre dağılımı

| Gruplar                 | N  | %     |
|-------------------------|----|-------|
| AAA atak dönemi olmayan | 64 | 64,64 |
| AAA atak dönemi         | 35 | 35,35 |
| Tüm AAA                 | 99 | 100   |

Doğum yerleri açısından incelendiğinde; AAA'lı hastalarda doğum yerleri ve sayıları: Elazığ 66 (%53,6), Bingöl 19 (%15,4), Muş 8 (%6,5), Diyarbakır 2 (%1,6), Van 2 (%1,6) ve Bitlis 2 (%1,6), kontrol grubunda ise Elazığ 18 (%14,6), Bingöl 4 (%3,2), Muş 1 (%0,8) ve Tunceli 1 (%0,8) olarak saptandı.

Çalışma kriterlerine uygun 99 AAA hastası ve kontrol grubu olarak 24 olgu değerlendirilmeye alındı (Tablo 5). Tüm AAA hasta grubunun yaş ortalaması  $9,6 \pm 3,7$  yıl, kontrol grubunun ise  $9,9 \pm 3,1$  yıl idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6). Çalışma grubundaki 99 AAA hastalarının 56'sı (% 56,5) erkek ve 43'ü (% 43,5) kız idi. Erkek: Kız oranı yaklaşık olarak 1,3 (56/43) idi. Bu hastaların 64'ü (% 64,6) AAA atak döneminde olmayan hasta, 35'i (% 35,4) AAA atak döneminde olan hastalardan oluşuyordu. Kontrol grubundaki 24 hastaların 13'ü (% 54,1) erkek ve 11'i (% 45,9) kız idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ )(Tablo7). Antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde; AAA hasta grubunda vücut ağırlığı ortalama  $33,3 \pm 16,9$  kg, boy ortalaması  $134,7 \pm 22,4$  cm, kontrol grubunda ise; vücut ağırlığı

ortalama  $35,5\pm 10,5$  kg, boy ortalama  $137,5\pm 15,6$  cm olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grubu arasında vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6). Çalışma ve kontrol grubu arasında boy açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 6). AAA olguları, kontrol gruba göre boy uzunluğu açısından daha kısa olarak gözlemlendi. AAA hastaları büyüme ve gelişme geriliği açısından değerlendirildi. Yaşa göre boy persantil değerleri 3. persantilin altında ( $<3p$ ) olan 3 AAA' lı olgu vardı. Bu hastalardan 1'i AAA atak döneminde olmayan, 2'si AAA atak döneminde olan hasta grubunda idi. Vücut ağırlığı açısından yaşa göre ağırlık persantil değerleri incelendiğinde 3. persantilin altında ( $<3p$ ) olan 5 AAA olgusu vardı. Bu hastaların 3'ü AAA atak döneminde olmayan, 2'si AAA atak döneminde olan hasta grubunda idi. AAA hastalar değerlendirildiğinde, kan basıncı değerlerinde hipertansiyona rastlanmadı, kan basıncı değerleri her hastanın kendi persentil sınırlarına göre normal aralıkta saptandı.

**Tablo 5.** Olguların gruplara göre dağılımı

| Gruplar       | N   | %    |
|---------------|-----|------|
| AAA hastaları | 99  | 80,4 |
| Kontrol grup  | 24  | 19,5 |
| Toplam        | 123 | 100  |

**Tablo 6.** Olguların gruplara göre yaş, vücut ağırlığı ve boy dağılımı\*

|                     | AAA hastaları   | Kontrol grup    | P        |
|---------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Yaş (yıl)           | $9,6\pm 3,7$    | $9,9\pm 3,1$    | $p>0,05$ |
| Vücut ağırlığı (kg) | $33,3\pm 16,9$  | $35,5\pm 10,5$  | $p>0,05$ |
| Boy (cm)            | $134,7\pm 22,4$ | $137,5\pm 15,6$ | $p<0,05$ |

(\*) Değerler ortalama±standart deviasyon verildi.

**Tablo 7.** Olguların gruplara göre cinsiyet dağılımı

| Cinsiyet    | AAA hastaları<br>(n:99) | Kontrol grup<br>(n:24) | p        |
|-------------|-------------------------|------------------------|----------|
| Erkek / Kız | 56/43                   | 13/11                  | $p>0,05$ |

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının laboratuvar sonuçları değerlendirmeye alındı. AAA hastalarının hematolojik parametrelerine bakıldığında yaşa ve cinse göre 12 (%12,12) hastada anemi olduğu gözlemlendi. AAA hastalarda trombositoz açısından değerlendirildi ve 11 (%11,1) hastada trombositoz ( $<400.000$  K/uL) olduğu gözlemlendi.

Atak döneminde olan AAA hastaların 15 (%15,15)'nde lökositoz (<10.000 K/uL) olduğu gözlemlendi. Fibrinojen düzeyi atak döneminde olan AAA hastaların 28 (%28,8)'nde yüksek olarak belirlendi. ESR düzeyi atak döneminde olan AAA hastaların 18 (%18,18)'nde yüksek olarak belirlendi. CRP düzeyi atak döneminde olan AAA hastaların 26 (%26,26)'nda yüksek olarak belirlendi. ASO düzeyi atak döneminde olan AAA hastaların 14 (%14,14)'de yüksek olarak belirlendi. AAA olguların hemoglobin, hematokrit, trombosit, beyaz küre, total protein, albumin, fibrinojen, ESR, CRP ve ASO değerleri Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8.** AAA olgularının laboratuvar değerleri\*

|                      | AAA olgu         |
|----------------------|------------------|
| Hemoglobin (g/dL)    | 12,9 ± 1,14      |
| Hematokrit (%)       | 39,0 ± 3,23      |
| Trombosit (K/uL)     | 307.858 ± 84.613 |
| WBC (K/uL)           | 8.566 ± 3.598    |
| Total protein (g/dL) | 7,3 ± 0,44       |
| Albumin (g/dL)       | 4,5 ± 0,31       |
| Fibrinojen (mg/dL)   | 315 (200-681)    |
| ESR (mm/h)           | 10 (1-92)        |
| CRP (mg/dL)          | 3,4 (3-164)      |
| ASO (IU/mL)          | 144 (46-1000)    |

(\*Normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart deviasyon, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca(en küçük-en büyük) olarak verilmiştir.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının ilaç kullanım süresi ortalama 36 ay idi. AAA hastalarının ilaç kullanım öncesi yıllık atak sayısı ortalama 16 idi, AAA hastalarının ilaç kullanım sonrası yıllık atak sayısı 2,15 idi ve tüm hastalarda ilaç kullanım sonrası ataklarda belirgin azalma olduğu izlenmiştir.

Olguların elektrokardiyografik değerlendirmelerine bakıldığında, tüm olgular sinus ritminde idi ve aritmi gözlenmedi. EKG'de bakılan parametreler açısından AAA hastaları ve kontrol grubu arasında; P mesafesi, T dalgası, QRS voltaj ve QTc açısından istatistiksel olarak farklılık olmadığı gözlemlendi ( $p>0,05$ ). AAA hastalarında PR mesafesi kontrol grubuna göre daha uzundu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Olguların EKG değerlerinin karşılaştırılması\*

|                   | AAA hastaları    | Kontrol grup     | P      |
|-------------------|------------------|------------------|--------|
| RR mesafe (mm)    | 17 (11-29)       | 18 (15-22)       | p>0,05 |
| QRS voltaj (mv)   | 1,2 (0,4-2,5)    | 1,4 (1,1-1,9)    | p>0,05 |
| T dalga (sn)      | 0,12 (0,04-0,20) | 0,12 (0,12-0,16) | p>0,05 |
| P mesafe (sn)     | 0,08 (0,04-0,12) | 0,08 (0,06-0,08) | p>0,05 |
| PR mesafe (sn)    | 0,14 (0,12-0,20) | 0,12 (0,12-0,16) | p<0,05 |
| QRS genişlik (sn) | 0,06 (0,04-0,08) | 0,08 (0,06-0,08) | p>0,05 |
| QTc (sn)          | 0,37 (0,33-0,41) | 0,37 (0,35-0,39) | p>0,05 |

(\*) Değerler ortanca(en küçük-en büyük) olarak verilmiştir.

Olguların kardiyolojik değerlendirmelerine bakıldığında, sistolik ve diastolik kalp fonksiyonları açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Olguların kardiyolojik değerlendirme parametrelerinden EF, FS, İVSd, İVSs, LVPWd, LVPWs, LVdMass (ASE), E dalga, A dalga, E/A oranı, İVRT, İVCT, ET, DT ve perikard kalınlığı bakıldı. AAA hastaları ve kontrol grubundaki İVRT, İVCT ve ET parametreleri dışındaki sistolik ve diastolik kardiyak fonksiyon değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 10). Olgular perikardiyal tutulum açısından değerlendirildiğinde, hiçbir AAA olgusunda perikardit veya perikardiyal efüzyon tanısı konulmadı. Ancak perikard kalınlığı açısından AAA hastalarında perikard kalınlığının daha çok olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 11).

**Tablo 10.** Olguların kardiyak fonksiyon değerlerinin karşılaştırılması\*

|                  | AAA hastaları | Kontrol grup | P      |
|------------------|---------------|--------------|--------|
| EF (%)           | 66,83±5,08    | 69,04±7,31   | p>0,05 |
| FS (%)           | 36,38±3,99    | 36,75±5,22   | p>0,05 |
| IVSd (cm)        | 0,70±0,18     | 0,81±0,13    | p>0,05 |
| IVSs (cm)        | 0,97±0,24     | 0,84±0,10    | p>0,05 |
| LVPWd (cm)       | 0,70±0,19     | 0,81±0,11    | p>0,05 |
| LVPWs (cm)       | 1,02±0,25     | 1,06±0,19    | p>0,05 |
| LVdMass(ASE) (g) | 82,27±45,02   | 96,69±26,06  | p>0,05 |
| E dalga (cm/sn)  | 1,00±0,14     | 1,03±0,10    | p>0,05 |
| A dalga (cm/sn)  | 0,63±0,13     | 0,66±0,14    | p>0,05 |
| E/A oranı        | 1,61±0,32     | 1,51±0,40    | p>0,05 |
| İVRT (msn)       | 81 (36-147)   | 44 (30-96)   | p<0,05 |
| İVCT (msn)       | 73 (44-214)   | 93 (69-266)  | p<0,05 |
| ET (msn)         | 199 (22-332)  | 84 (60-118)  | p<0,05 |
| DT (msn)         | 96 (60-221)   | 109 (79-118) | p>0,05 |

(\*)Normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart deviasyon, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca(en küçük-en büyük) olarak verilmiştir.

**Tablo 11.** AAA hastaları ve kontrol grubu perikard kalınlığı\*

|                        | AAA hastaları   | Kontrol grup    | p      |
|------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Perikard kalınlığı(mm) | 0,50(0,27-0,92) | 0,36(0,25-0,44) | p<0,05 |

(\*) Değerler ortanca(en küçük-en büyük) olarak verilmiştir.

Ailesel Akdeniz Ateş atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubu değerlendirilmeye alındığında; AAA atak döneminde olmayan hasta grubunun yaş ortalaması  $9,2 \pm 3,7$  yıl, AAA atak döneminde olan hasta grubunun ise  $10,5 \pm 3,6$  yıl idi. AAA atak döneminde olmayan hasta ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). AAA atak döneminde olmayan hasta grubunda vücut ağırlığı ortalama  $31,1 \pm 16,7$  kg, AAA atak döneminde olan hasta grubunda ise; vücut ağırlığı ortalama  $37,3 \pm 16,7$  kg ve vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). AAA atak döneminde olmayan hasta grubunda boy ortalama  $131,3 \pm 22,9$  cm, AAA atak döneminde olan hasta grubunda ise; boy ortalama  $141,1 \pm 20,1$  cm ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 12). AAA atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hastalarının cinsiyetleri karşılaştırıldı. 64 AAA atak döneminde olmayan hastalarının 36'sı (%56,2) erkek ve 28'i (%43,7) kız idi. 35 AAA atak döneminde olan hastalarının 20'si (%57,1) erkek ve 15'i (%42,8) kız idi. AAA atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 12.** Olguların gruplara göre yaş, vücut ağırlığı ve boy dağılımı

|                     | AAA atak dönemi<br>olmayan | AAA atak dönemi  | p        |
|---------------------|----------------------------|------------------|----------|
| Yaş (yıl)           | $9,2 \pm 3,7$              | $10,5 \pm 3,6$   | $p>0,05$ |
| Vücut ağırlığı (kg) | $31,1 \pm 16,7$            | $37,3 \pm 16,7$  | $p>0,05$ |
| Boy (cm)            | $131,3 \pm 22,9$           | $141,1 \pm 20,1$ | $p>0,05$ |

(\*) Değerler ortalama±standart deviasyon verildi.

**Tablo 13.** AAA olgularının gruplara göre cinsiyet dağılımı

| Cinsiyet  | AAA atak dönemi<br>olmayan | AAA atak dönemi | p        |
|-----------|----------------------------|-----------------|----------|
| Erkek/Kız | 36/28                      | 20/15           | $p>0,05$ |

Ailevi Akdeniz Ateşi hastaların atak öncesi prodromal belirtileri değerlendirilmeye alındı. Hastaların 19'nda anksiyete, 48'nde huzursuzluk, 7'nde iştah artışı, 77'nde iştah azalması, 25'nde tat değişikliği ve 90'nda halsizlik olarak saptanmıştır. Hastaların atak sıklığı mevsimlere göre değerlendirildi, 57'nde sonbahar mevsiminde, 34'de kış mevsiminde ve 4'nde ilkbahar mevsiminde ataklarda artış izlendi.

Ailesel Akdeniz Ateş'li atak döneminde olan hastalarının, atak anında klinik bulguları değerlendirildiğinde; en sık olarak karın ağrısı semptomu görülmektedir. Karın ağrısı 33 (% 94,2), ateş 32 (%91,4), eklem ağrısı 17 (%48,5) ve göğüs ağrısı 7 (%20) hastada bulunmaktaydı (Tablo 14). Ateşle gelen tüm hastalarda klinik olarak karın ağrısı eşlik etmekteydi. Eklem ağrısıyla gelen hastaların 3'nde karın ağrısı eşlik etmekteydi. Göğüs ağrısıyla gelen tüm hastaların 1'nde karın ağrısı eşlik etmekteydi. Atakla gelen hastaların 1 (%2,8) 'nde atak anında sadece göğüs ağrısı saptanmıştır.

**Tablo 14.** Ailesel Akdeniz Ateş'li hastaların klinik verileri

|              | N  | %    |
|--------------|----|------|
| Karın ağrısı | 33 | 94,2 |
| Ateş         | 32 | 91,4 |
| Göğüs ağrısı | 7  | 20   |
| Eklem ağrısı | 17 | 48,5 |

Ailesel Akdeniz Ateş'li atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). AAA atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun ilaç kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). AAA atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun ilaç kullanım öncesi yıllık atak sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). AAA atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun ilaç kullanım sonrası yıllık atak sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Ailesel Akdeniz Ateş'li atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun laboratuvar parametreleri değerlendirildi. AAA atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun hemoglobin ve hematokrit değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). AAA atak döneminde olmayan hastaların hematolojik parametrelerine bakıldığında yaş ve cins

göre 7 (%10,9) hastada anemi olduğu gözlemlendi. AAA atak döneminde olan hastaların hematolojik parametrelerine bakıldığında yaş ve cinse göre 5 (%14,2) hastada anemi olduğu gözlemlendi. AAA atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun trombosit değeri açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). AAA atak döneminde olmayan hastaların trombositoz açısından değerlendirildi ve 7 (%10,9) hastada trombositoz ( $<400.000$  K/uL) olduğu gözlemlendi. AAA atak döneminde olan hastaların trombositoz açısından değerlendirildi ve 4 (%11,4) hastada trombositoz ( $<400.000$  K/uL) olduğu gözlemlendi. AAA atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun beyaz küre ölçümleri değerlendirildi. AAA atak döneminde olmayan grubun beyaz küre ölçümleri  $7.770\pm 2.278$  K/uL, AAA atak döneminde olan hasta grubunun beyaz küre ölçümleri  $10.022\pm 4.931$  K/uL olarak saptandı. AAA atak döneminde olan hasta grubunun beyaz küre artışı istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). AAA atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun total protein ve albumin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). AAA atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun fibrinojen düzeyleri değerlendirildi. AAA atak döneminde olmayan hasta grubunun fibrinojen ölçümleri 278 (200-370) mg/dL, AAA atak döneminde olan hasta grubunun fibrinojen ölçümleri 455(204-681) mg/dL olarak saptandı. AAA atak döneminde olan hasta grubunun fibrinojen değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ). AAA atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun ESR düzeyleri değerlendirildi. AAA atak döneminde olmayan hasta grubunun ESR ölçümleri 8(1-56) mm/h, AAA atak döneminde olan hasta grubunun ESR ölçümleri 27(3-92) mm/h olarak saptandı, AAA atak döneminde olan hasta grubunun ESR değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). AAA atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun CRP düzeyleri değerlendirildi. AAA atak döneminde olmayan hasta grubunun CRP ölçümleri 3,2(3-61) mg/dl, AAA atak döneminde hasta grubunun CRP ölçümleri 27 (3,2-164) g/dl olarak saptandı, AAA atak döneminde olan hasta grubunun CRP değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). AAA atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun ASO düzeyleri değerlendirildi. AAA atak döneminde olmayan hasta grubunun ASO ölçümleri 119

(46-430) IU/mL, AAA atak döneminde olan hasta grubunun ASO ölçümleri 178(46-1000) IU/mL olarak saptandı, AAA atak döneminde olan hasta grubunun ASO değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ) (Tablo15).

**Tablo 15.** Olguların gruplara göre Hb, Hct, Trombosit, Beyaz Küre, Fibrinojen, ESR, CRP ve ASO ölçümleri

|                    | AAA atak dönemi<br>olmayan | AAA atak dönemi | p-değeri |
|--------------------|----------------------------|-----------------|----------|
| Hemoglobin (gr/dl) | 12,9±1,1                   | 12,7±1,1        | P>0,05   |
| Hematokrit (K/uL)  | 39±3,3                     | 39,1±3,1        | p>0,05   |
| Trombosit (K/uL)   | 309.953±79.541             | 304.028±94.283  | p>0,05   |
| Beyaz küre (K/uL)  | 7.770±2.278                | 10.022±4.931    | P<0,05   |
| Fibrinojen (mg/dL) | 278(200-370)               | 455(204-681)    | P<0,05   |
| ESR(mm/h)          | 8(1-56)                    | 27(3-92)        | P<0,05   |
| CRP (mg/dl)        | 3,2(3-61)                  | 27(3,2-164)     | P<0,05   |
| ASO (IU/mL)        | 119(46-430)                | 178(46-1000)    | P<0,05   |

(\*)Normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart deviasyon, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca(en küçük-en büyük) olarak verilmiştir.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastaların genetik mutasyon analizleri incelendiğinde; hastaların 13 'nde (%13,13) homozigot mutasyon saptanırken; heterozigot mutasyon saptanan hasta sayısı 72 (%72,72) ve mutasyon saptanmayan hasta sayısı 14 (%14,14) idi. AAA hastalarında en sık görülen mutasyon, E148Q mutasyonu idi. Hastaların 32'nde (%32,32)'inde bir ya da iki allelde E148Q mutasyonu saptandı. E148Q mutasyonunu takiben diğer sık görülen mutasyonlar sırasıyla V726A 21 (%21,21), R202Q 18 (% 18,18), M694V 17 (%17,17) ve M680I 4 (%4,04) mutasyonu idi. AAA atak döneminde olmayan hastalarda en sık görülen mutasyon, E148Q mutasyonu idi. Hastaların 22'nde bir ya da iki allelde E148Q mutasyonu saptandı. E148Q mutasyonunu takiben diğer sık görülen mutasyonlar sırasıyla V726A %20,3, R202Q %18,7, M694V %12,5 ve M680I %3,1 olguda saptandı. AAA atak döneminde olan hastalarında en sık görülen mutasyon, E148Q mutasyonu idi. Hastaların 10'nda bir ya da iki allelde E148Q mutasyonu saptandı. E148Q mutasyonunu takiben diğer sık görülen mutasyonlar sırasıyla V726A %22,8, M694V %25,7, R202Q %17,1, ve M680I %5,7 olguda saptandı (Tablo 16) (Tablo17).

**Tablo 16.** AAA'lı olgularda sık tespit edilen mutasyonlar

|              | AAA atak dönemi olmayan<br>(n:64) | AAA atak dönemi<br>(n:35) |
|--------------|-----------------------------------|---------------------------|
| <b>E148Q</b> | 22(%34,3)                         | 10(%28,5)                 |
| <b>V726A</b> | 13(%20,3)                         | 8(%22,8)                  |
| <b>R202Q</b> | 12(%18,7)                         | 6(%17,1)                  |
| <b>M694V</b> | 8(%12,5)                          | 9(%25,7)                  |
| <b>M680I</b> | 2(%3,1)                           | 2(%5,7)                   |

**Tablo 17.** AAA'lı olguların genetik mutasyonlara göre dağılımı

|                          | AAA atak dönemi<br>olmayan | AAA atak dönemi |
|--------------------------|----------------------------|-----------------|
| E148Q heterozigot        | 13                         | 5               |
| V726A homozigot          | 0                          | 1               |
| R202Q heterozigot        | 4                          | 0               |
| M694V heterozigot        | 3                          | 3               |
| M680I homozigot          | 1                          | 0               |
| R202Q homozigot          | 5                          | 2               |
| M694V/V726A heterozigot  | 1                          | 1               |
| M680I/V726A heterozigot  | 1                          | 0               |
| V726A/M694I heterozigot  | 5                          | 2               |
| V726A/E148Q heterozigot  | 3                          | 2               |
| E148Q/R4048Q heterozigot | 1                          | 0               |
| M694V homozigot          | 1                          | 2               |
| M694V/E148Q heterozigot  | 3                          | 1               |
| M680I heterozigot        | 0                          | 1               |
| M694V/M694Lheterozigot   | 0                          | 1               |
| V726A homozigot          | 0                          | 1               |
| M694L/M694I heterozigot  | 0                          | 1               |
| M680IGC homozigot        | 0                          | 1               |
| R761H/M694I heterozigot  | 3                          | 3               |
| M694V/M680I heterozigot  | 0                          | 1               |
| A7445 heterozigot        | 1                          | 1               |
| K695R heterozigot        | 1                          | 2               |
| R202Q/V726A heterozigot  | 1                          | 2               |
| V726A/E167D heterozigot  | 2                          | 0               |
| E148Q/R202Q heterozigot  | 2                          | 2               |
| Mutasyon saptanmayan     | 13                         | 1               |

Ailesel Akdeniz Ateş'li atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun EKG de RR mesafesi, QRS voltaj, P mesafesi, T dalgası ve PR mesafesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). AAA atak döneminde olmayan hastaların QTc ölçümü, atak döneminde olan hastalara göre daha kısa belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18.** Olguların gruplara göre EKG değerlerinin karşılaştırılması\*

|                   | AAA atak dönemi<br>olmayan | AAA atak dönemi  | P        |
|-------------------|----------------------------|------------------|----------|
| RR mesafe (mm)    | 17 (11-29)                 | 17 (12-25)       | $p>0,05$ |
| QRS voltaj (mv)   | 1,2 (0,4-2,5)              | 1,2 (0,7-1,9)    | $p>0,05$ |
| T dalga (sn)      | 0,12 (0,04-0,20)           | 0,16 (0,08-0,20) | $p>0,05$ |
| P mesafe (sn)     | 0,08 (0,04-0,12)           | 0,08 (0,06-0,08) | $p>0,05$ |
| PR mesafe (sn)    | 0,14 (0,12-0,20)           | 0,16 (0,12-0,16) | $p>0,05$ |
| QRS genişlik (sn) | 0,06 (0,04-0,08)           | 0,06 (0,04-0,08) | $p>0,05$ |
| QTc (sn)          | 0,37 (0,33-0,41)           | 0,38 (0,35-0,41) | $P<0,05$ |

(\*) Değerler ortanca (en küçük-en büyük) verildi.

Ailesel Akdeniz Ateş'li atak döneminde olmayan hasta grubunun kardiyotorasik indeks 0,42 (0,36-0,50) ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun kardiyotorasik indeks 0,43 (0,38-0,51) olarak belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Ailesel Akdeniz Ateş'li atak döneminde olmayan ve AAA atak döneminde olan olguların kardiyolojik değerlendirmelerine bakıldığında, sistolik ve diastolik kalp fonksiyonları açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Olguların kardiyolojik değerlendirme parametrelerinden EF, FS, İVSD, İVSS, LVPWd, LVPWs, LVdMass (ASE), E dalga, A dalga, E/A oranı, İVRT, İVCT, ET ve DT bakıldı. Parametrelerin değerleri ve istatistiksel değerlendirme Tablo 19'da verilmiştir. Ancak AAA atak döneminde olmayan hasta grubunun perikard kalınlığı 0,46 (0,27-0,78) mm ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun perikard kalınlığı 0,61 (0,38-0,92) mm olarak belirlendi. AAA atak döneminde olan hasta grubunun perikard kalınlığı, AAA atak döneminde olmayan hasta grubuna göre daha kalındı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 20).

**Tablo 19.** Olguların gruplara göre EKO değerlerinin karşılaştırılması\*

|                  | AAA atak dönemi olmayan | AAA atak dönemi | P      |
|------------------|-------------------------|-----------------|--------|
| EF (%)           | 66,94±5,17              | 66,63±4,98      | p>0,05 |
| FS (%)           | 36,39±4,02              | 36,37±4,01      | p>0,05 |
| IVSd (cm)        | 0,67±0,17               | 0,75±0,19       | p>0,05 |
| IVSs (cm)        | 0,94±0,24               | 1,04±0,24       | p>0,05 |
| LVPWd (cm)       | 0,70±0,19               | 0,70±0,21       | p>0,05 |
| LVPWs (cm)       | 0,98±0,23               | 1,08±0,27       | p>0,05 |
| LVdMass(ASE) (g) | 79,99±44,75             | 86,44±45,86     | p>0,05 |
| E dalga (cm/sn)  | 1,01±0,14               | 1,00±0,13       | p>0,05 |
| A dalga (cm/sn)  | 0,63±0,14               | 0,62±0,12       | p>0,05 |
| E/A oran         | 1,60±0,37               | 1,64±0,22       | p>0,05 |
| İVRT (msn)       | 81 (36-147)             | 88 (37-118)     | p>0,05 |
| İVCT (msn)       | 73 (44-214)             | 76 (51-118)     | p>0,05 |
| ET (msn)         | 199 (22-332)            | 199 (88-259)    | p>0,05 |
| DT (msn)         | 97 (66-221)             | 96 (60-214)     | p>0,05 |

(\*)Normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart deviasyon, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca(en küçük-en büyük) olarak verilmiştir.

**Tablo 20:** AAA olgularında perikard kalınlığı\*

|                        | AAA atak dönemi olmayan (n:64) | AAA atak dönemi (n:35) | p      |
|------------------------|--------------------------------|------------------------|--------|
| Perikard kalınlığı(mm) | 0,46(0,27-0,78)                | 0,61(0,38-0,92)        | p<0,05 |

(\*) Değerler ortanca(en küçük-en büyük) olarak verilmiştir.

Göğüs ağrısı semptomu ile gelen AAA olgularla, göğüs ağrısı olmayan AAA olguların perikard kalınlığı karşılaştırıldığında, göğüs ağrısı olanlarda perikard kalınlığının daha fazla olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo 21).

**Tablo 21.** Göğüs ağrısının perikard kalınlığına etkisi\*

|                        | Göğüs ağrısı olan (n:7) | Göğüs ağrısı olmayan (n:92) | p      |
|------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------|
| Perikard kalınlığı(mm) | 0,68(0,38-0,86)         | 0,50(0,27-0,92)             | p<0,05 |

(\*) Değerler ortanca(en küçük-en büyük) olarak verilmiştir.

Ailevi Akdeniz Ateşi atak dönemindeki olguların perikard kalınlığının atak döneminde olmayan olgulara göre daha fazla olmasını etkileyen faktörler

değerlendirildi. Perikard kalınlığı ile fibrinojen ve CRP düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon ( $p<0.05$ ) olmasına rağmen, beyaz küre, ESR, tanı öncesi ve tanı sonrası yıllık atak sayısı arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi ( $p>0,05$ ).

Çalışma grubuna alınan hastaların hepsi 0,5 mg/gün ile 2 mg/gün arasında kolşisin tedavisi almaktaydı.



#### 4. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi, tekrarlayan karın ağrısı, göğüs ağrısı ve eklem ağrısına ateşin eşlik ettiği otoinflamatuvar bir hastalıktır (120). En fazla Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplar'dan oluşan dört etnik grubu etkiler. Türkiye'de hastalığın prevalansı 1/1075, taşıyıcılık oranı ise 1/5'tir (121).

Çalışma grubumuzdaki 99 AAA hastalarının 56'sı (% 56,5) erkek ve 43'ü (% 43,5) kız idi. Erkek-kız oranı 1,3 (56/43) idi. Her iki cinsiyetin eşit oranda etkilendiği belirtilse de, birkaç çalışmada erkek ya da kız cinsiyetin daha baskın olduğu gösterilmiştir (8, 122). Türk AAA çalışma grubunun erkek-kız oranı ile karşılaştırıldığında uyumlu idi. Türk AAA çalışma grubunun 2005 yılında 2838 hastada yaptıkları çalışmada erkek-kız oranının 1,2:1 olarak tespit etmişler ve erkek cinsiyetin daha baskın olduğu saptamışlardır (8). 2007 yılında Demir ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptığı çalışmada hastaların %47,5'i erkek, %52,5'i kız ve erkek:kız oranı 1:1,1 olarak saptanmıştır (123).

Çalışma grubumuzdaki AAA hastalarının yaş ortalaması  $9,6 \pm 3,7$  yıl, en düşük yaş 2,5 yaş ve en yüksek yaş 17 yaş idi. AAA hastalarının tanı yaşı ortalaması  $6,5 \pm 3,2$  yıl idi ve literatürle uyumlu saptandı. En erken tanı alan hasta bir yaşında ve en geç tanı alan hasta 15 yaşında olduğu görüldü. AAA, esas olarak çocukluk çağı hastalığıdır ve hastaların %90'ında şikayetler 20 yaşından önce başlar (4). Ailevi Akdeniz ateşinde semptomlar hastaların %65'inde hayatın ilk on yılında, %90'ında ise ilk 20 yılında ortaya çıkmaktadır (51). AAA'nın her yaş grubunda görülmekle beraber, çoğunlukla 3-15 yaşları arasında bulgu vermeye başladığı bildirilmektedir (8). AAA'da tanı yaşı ortalaması; Yalçınkaya ve ark. (73) arkadaşlarının çalışmasında 7,5 yıl olarak bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tanı yaşı ortalamasının giderek küçüldüğü gösterilmiştir (124). AAA'da tanı yaşının küçülmesindeki en büyük etkenin; toplumun ve sağlık çalışanlarının AAA hastalığı hakkında farkındalığın artmış olması ve bu nedenle hastalığa daha erken yaşlarda tanı koyulması olduğu düşünülmektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşli hastalarda büyüme ve gelişme geriliği değerlendirilmiştir. Sözeri ve ark. (125) persistan klinik ve subklinik inflamasyonun GH/IGF-1 aksı üzerinde olumsuz etkisi olabileceği ve bu nedenle kolşisine dirençli AAA hastalarında büyüme parametrelerinin olumsuz yönde etkilendiğinden

bahsetmişlerdir. Hatta kolşisin tedavisinin AAA hastalarında büyüme üzerine olumlu etkisi de gösterilmiştir (125, 126). Özçakar ve ark. (127) yaptıkları çalışmada boy uzamasında kolşisinin önemli katkısı olduğu gösterilmiştir. Yapılmış diğer bir çalışmada kolşisinin büyüme üzerine olumsuz etkisi olmadığı ayrıca inflamasyonu baskılayarak katkısının olduğu savunulmuştur (128).

Düzova ve ark. (129) yaptığı çalışmada kolşisin tedavisinin kemik gelişimine olumlu etkileri gösterilmiştir. Çalışmamızda AAA hastalar büyüme ve gelişme geriliği açısından değerlendirildi. Yaşa göre boy persantil değerleri 3. persantilin altında (<3p) olan 3 AAA' lı olgu vardı. Vücut ağırlığı açısından yaşa göre ağırlık persantil değerleri incelendiğinde 3. persantilin altında (<3p) olan 5 AAA olgusu vardı.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısında kullanılan birkaç adet tanı kriteri mevcut olup, bunlardan günümüzde en sık kullanılanı Tel-Hashomer kriterleridir. Tel-Hashomer kriterleri İsraili araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır (30). Bu kriterler, asıl olarak erişkinlere göre belirlenmiş kriterlerdir. Hem erişkin hem de çocuk hastalarda kullanılmasına rağmen, çocuklarda kullanımı ile ilgili bazı zorluklar mevcuttur. Çocukların ağrıyı lokalize etme güçlükleri, ebeveynlerin doğru ateş ölçümünü ve yüksek ateş tanımını bilmemelerine bağlı güçlükler olabileceği hipotezinden yola çıkılarak; çocuklara özgü daha basit ve pratik tanı yöntemleri belirlenmeye çalışılmıştır. Yalçınkaya ve ark. (34) tarafından 2009 yılında Ankara kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada, tanı kriterleri tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artrit, göğüs ağrısı ve ailede AAA öyküsü olarak saptanmıştır. Bu beş kriter, Tel-Hashomer kriterleri ile karşılaştırmış ve bu kriterlerden en az iki kritere sahip olan hastalarda tanı koyulması konusunda duyarlılık %86,5 ve özgüllük %93,6 olarak bulunmuştur. Kallnich ve ark. (83) ise 2010 yılında, Yalçınkaya kriterlerinin Tel-Hashomer kriterlerine göre bir üstünlük sağlamadığını, Tel-Hashomer kriterlerinin de yeterince duyarlı ve özgül olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı Tel Hashomer ve Ankara Kriterlerine göre konuldu (73-75).

Ailesel Akdeniz Ateş'li hastaların atak öncesi prodromal belirtileri değerlendirilmeye alındı. Hastaların 19'nda anksiyete, 48'nde huzursuzluk, 7'nde iştah artışı, 77'nde iştah azalması, 25'nde tat değişikliği ve 90'nda halsizlik olarak saptanmıştır. Çalışmamıza katılan hastalarda, atak öncesi prodromal belirtilerde en

sık bulgu halsizlik (%90,90) ve iştah azalması (%77,77) olarak saptandı. Çalışmamızda atak öncesi prodromal belirtisi olmayan hasta saptanmadı. Literatürde, bazı hastalarda sinirlilik, baş dönmesi, iştah artışı, tat duygusunda değişiklikler gibi çeşitli duyuşal ve fiziksel şikayetlerin prodromal belirti olabildiği belirtilmiştir (3). Atak oluşumunu tetiklediği bilinen faktörler arasında egzersiz, emosyonel stres, ameliyatlar ve menstrüel sikluslar sayılabilir (52, 65). Lidar ve ark. (65) yaptığı çalışmada, hastaların yaklaşık % 50'nde AAA atak öncesi prodromal belirtiler saptanmıştır, prodromal belirtiler; hafif tatsızlık hissi, fiziksel, duyuşal ve nöropsikolojik belirtiler saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların atak sıklığı mevsimlere göre değerlendirildi, 57'nde sonbahar mevsiminde, 34'de kış mevsiminde ve 4'ünde ilkbahar mevsiminde ataklarda artış izlendi. Çalışmamızda, mevsimsel atak sıklığında sonbahar ve kış mevsiminde artış saptandı.

Çalışmamızda Ailesel Akdeniz Ateş'li atak döneminde olan hastaların, atak anında klinik bulguları değerlendirildiğinde; en sık olarak karın ağrısı semptomu görölmekteydi. Karın ağrısı 33 olguda (% 94,2), ateş 32 olguda (%91,4), eklem ağrısı 17 olguda (%48,5) ve göğüs ağrısı 7 olguda (%20) bulunmakta idi. Çalışmamızda klinik bulgular incelendiğinde literatürdeki çalışmalarla benzer sonuçlar bulunmuştur. Literatürde Ailesel Akdeniz Ateş'i'nde en sık görölen bulgular; peritonit, ateş, artrit, plörit, miyalji ve erizipel benzeri eritem olup; Türk AAA grubu tarafından yapılan 2838 vakalık bir çalışmada peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plörit %31,2, myalji %39,6 ve erizipel benzeri eritem %20,9 sıklığında saptanmıştır (8). Tunca ve ark. (88), Türkiye'de yaklaşık 2000 hastanın üzerinde yaptıkları çalışmada %93,2 ile en sık olan yakınmanın karın ağrısı olması bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Tunca ve ark. (88) ile Ece ve ark. (124) yaptıkları çalışmalarda artrit sıklığı sırasıyla %47,4 ve %20,4 oranında idi. Çalışmamızda bu oranın %48,5 olduğu göröldü. Ailesel Akdeniz Ateşinde göğüs ağrısı sıklığı %25-80 olarak bildirilmektedir (130). Türk AAA çalışma grubunda (8) %31,2, İnal ve ark. (131) çalışmasında %13,7, Düşünsel ve ark. (136) çalışmasında %4,9 gibi oranlar bildirilmiştir. Çalışmamızda bu oranın %20 olduğu göröldü.

Çalışmamızda AAA hastalarının laboratuvar parametrelerine bakıldığında yaşa ve cinse göre %12,1 hastada anemi olduğu gözlemlendi. Çelkan ve ark. (132) yaptıkları bir çalışmada yeni tanı almış AAA hastalarında anemi oranını %52,8; takipli

hastalarda %30,6 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda anemi oranının daha düşük olduğu saptanmıştır. AAA hastalarında, özellikle akut faz reaktan sonuçları yüksek olanlarda anemiye yatkınlıktan söz edilebilir. Çalışmamızda AAA hastalarının %11,11 hastada trombositoz (<400.000 K/uL) olduğu gözlemlendi. Şahin ve ark. (133), AAA hastalarını atak döneminde, atak arası ve sağlıklı bireylerde incelemiş ve neticede MPV ortalamasını, atak döneminde ve atak arası dönemde olan grupta, sağlıklı bireylere göre düşme eğiliminde saptamışlardır. Sonuç olarak bu durumun, inflamasyon esnasında sekonder trombositoya yanıt olarak azalan megatrombosit ve artan mikrotrombosit yanıtına bağlı olduğunu belirtmişlerdir (133). Çalışmamızda %25,25 hastada lökositoz (<10.000 K/uL) olduğu, %31,31 hastada fibrinojen yüksekliği olduğu, %28,28 hastada ESR düzeyi yüksekliği olduğu, %36,36 hastada CRP yüksekliği olduğu ve %20,20 hastada ASO yüksekliği olduğu saptandı. Çalışmamızda AAA atak döneminde olan hasta grubunun, AAA atak döneminde olmayan hasta grubuna göre beyaz küre artışı, ESR artışı, fibrinojen artışı, CRP artışı ve ASO artışı izlenmiştir. AAA hastalığında akut faz reaktanlarında yükseklik beklenen bulgulardan biridir (1). Yalçınkaya ve ark. (134) çalışmasında da atak sırasında tüm akut faz belirteçlerinde artış saptanmıştır (134). CRP sınır üstünde ve altında olan hastaların laboratuvar verileri karşılaştırıldığında, CRP>5mg/L olan hastalarda, beyaz küre ve trombosit sayısı artış eğilimindeydi. Bu durumun inflamasyonun bir sonucu olduğu görülmektedir.

Çalışma grubumuzdaki olgularda, AAA hastaların genetik mutasyon analizleri incelendiğinde; hastaların 13 'nde (% 13,13) homozigot mutasyon saptanırken; heterozigot mutasyon saptanan hasta sayısı 72 (% 72,72) ve mutasyon taşımayan hasta sayısı 14 (% 14,14) idi. Çalışmamızda AAA hastalarında en sık görülen mutasyon, E148Q mutasyonu idi. Hastaların 32'nde (%32,32)'inde bir ya da iki allelde E148Q mutasyonu saptandı. E148Q mutasyonunu takiben diğer sık görülen mutasyonlar sırasıyla V726A 21 (% 21,21), R202Q 18 (%18,18), M694V 17 (%17,17) ve M680I 4 (%4,04) mutasyonu idi. Literatüre bakıldığında; hastaların üçte ikisinden fazlasında MEFV mutasyonlarından M694V, V726A, M694I, M680I ve E148Q mutasyonları görülmektedir (30). Farklı 14 toplumun tüm AAA hastalarında saptanan MEFV mutasyon sıklığı % 71.2, ayrı ayrı bakıldığında; M694V (39.6%), V726A (13.9%), M680I (11.4%), E148Q (3.4%) ve M694I (2.9%) olarak

bildirilmiştir (39). Türkler’de en sık görülen M694V mutasyonunun farklı çalışmalarda %16,9 ile %51,4 arasında olduğu bildirilmiştir (8, 40, 41). Türkler, Yahudiler ve Ermeniler’de en sık saptanan mutasyon tipi M694V mutasyonudur. Ayrıca Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarda en sık saptanan ve orta şiddette hastalık ile ilgili olan E148Q, Ermenilerde daha sık görülen M680I, Araplarda daha sık gözlenen M694I, ile yine orta şiddette hastalık ile ilgili olan V726A diğer sık gözlenen mutasyonlardır (87). 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada Türkler’de 1390 hastadan M694V mutasyonu %45 oranıyla en sık tespit edilirken, M680I mutasyonu % 13, V726A mutasyonu % 11, M694I mutasyonu % 7 ve E148Q mutasyonu % 2 sıklıkta saptanmıştır. Mutasyon oranlarını; Yalçınkaya ve ark. (9) M694V %51,8, M680I %15,9, V726A %14,4, M694I %2,8; Topaloğlu ve ark. (135) M694V %51,2, M680I %9,2, V726A %2,9, E148Q %3,6, M694I %0,04; Akar ve ark. (32) ise M694V %43,5, M680I %12, V726A %12, M694I %3 olarak belirtmişlerdir. Türk AAA çalışma grubunun çalışmasında (8) M694V %51,4, M680I %14,4, V726A %8,6 bulunurken; Canpolat ve ark. (95) çalışmasında en sık üç mutasyon M694V %57,8, V726A %10,5, M680I %10,5 oranında gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da AAA’lı hastalarda M694V mutasyonu en sık görülen mutasyon olup, mutasyon sıklığı %41-70 arasında değişmektedir (8, 122, 137). Ece ve ark. (124), Diyarbakır bölgesinde en sık görülen mutasyonları sırasıyla E148Q, M694V, R761H ve V726A olarak bildirmişlerdir (124). Öztürk ve ark. (137), İzmir ili ve çevresinde, 452 hasta içinde kriterleri karşılayan 369 hastada en sık görülen mutasyonları sırasıyla M694V, E148Q ve V726A olarak bildirmişlerdir.

Çalışma grubumuzda Ailesel Akdeniz Ateş’li atak döneminde olmayan hasta grubunun ve AAA atak döneminde olan olguların elektrokardiyografi bulguları incelendiğinde anormal bulgu olmadığı izlendi. Çalışma grubumuzda Ailesel Akdeniz Ateş’li atak döneminde olmayan hasta grubunun ve AAA atak döneminde olan olguların kardiyolojik değerlendirmelerine bakıldığında, sistolik ve diastolik kalp fonksiyonları açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. AAA atak döneminde olmayan hasta ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun EF, FS, kalp duvar kalınlıkları, arka duvar kalınlıkları (İVSd, İVSs, LVPWd, LVPWs, LVPMass(ASE)), E dalga, A dalga, E/A oranı, İVRT, İVCT, ET ve DT açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Baysal ve ark. (138) yaptığı çalışmada, doku doppler

görüntüleme ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal sınırlarda iken, diastolik fonksiyon parametreleri bazı hastalarda bozulmuş olarak saptandı (138). Sarı ve ark. (102) AAA hastalarında ventrikül fonksiyon ile ilgili çalışmada, çalışma grubundaki AAA hastalarında sağ ventrikül diastolik disfonksiyonuna ilişkin bulguya rastlanmadı. Ceylan ve ark. (139) yaptığı çalışmada AAA hastalarında sol ventrikül fonksiyonları normal saptanmış, ancak hastaların miyokard dokusu etkilenmiştir. Çalışma grubumuzda AAA atak döneminde olmayan hasta grubunun perikard kalınlığı 0,46 (0,27-0,78) mm ve AAA atak döneminde olan hasta grubunun perikard kalınlığı 0,61 (0,38-0,92) mm olarak saptandı. AAA atak döneminde olan hasta grubunun, AAA atak döneminde olmayan hasta grubuna göre perikard kalınlığının daha fazla olduğu görüldü. Çalışma grubumuzdaki olgular perikardiyal tutulum açısından değerlendirildiğinde, hiçbir AAA olgusunda perikardit veya perikardiyal efüzyon tanısı konulmadı. Ancak perikard kalınlığı açısından AAA hastalarında daha kalın olduğu görüldü. Literatürde AAA'da ayrıca frotman, EKG'de geçici ST-T segment değişiklikleri ve göğüs radyografisinde kardiak gölgelenme geçici büyüme gibi kardiyak bulgular görülebilmektedir. Perikardial tutulum bazı hastalarda vücudun diğer bölgelerinde eş zamanlı görülebilen ağrı ile birlikte olabileceği gibi ağrısız da olabilmektedir. Çok az hastada da masif efüzyon, kalp tamponadı, konstriksiyon ve aritmi şeklinde de seyrebilmektedir. Ataklar genellikle 2-10 günde sonlanırken bazı hastalarda prednizolon ve kolşisin ile önlenmektedir (58). Kees ve ark. (58) yaptıkları retrospektif bir çalışmada, 4000 AAA hastasının 27'sinde kesin ve 30'unda olası olmak üzere toplam 57 hastada perikardit tespit edilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen perikarditli AAA hastalarının sayısının normal popülasyona göre 11 kat yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların 3'ünde AAA'nın ilk bulgusu olarak perikardit görülmüştür. 15 hastada sadece tek bir perikardiyal atak izlenirken, 12 hastada rekürent atak olduğu bildirilmiştir (58). Dabestani ve ark. (19) 210 AAA hastasında perikardiyal tutulum ile ilgili yaptıkları ekokardiyografik bir çalışmada randomize olarak 30 hasta alınarak M-mode ekokardiyografi ile perikardiyal tutulum sıklığı araştırılmıştır. Bu çalışmada 8 (%27) hastada ekokardiyografide perikardiyal tutulum saptandı. İki hastada perikardiyal efüzyon, 2 hastada perikardiyal kalınlaşma ve 4 hastada da hem perikardiyal efüzyon hem de perikardiyal kalınlaşma saptanmıştır. 2014 yılında Yoshioka ve ark. (140)

bildirdiği 56 yaşındaki erkek hasta periyodik akut perikardit atakları sebebiyle yatırılmış, hastada AAA gen mutasyonu saptanmış, kolşisin tedavisi başlanmış, tedaviye cevap vermiş ve perikardit atağında tekrarlama izlenmemiştir. Sarı ve ark. (102) AAA hastalarında ventrikül fonksiyon ve perikardiyal efüzyon ile ilgili çalışmasında, çalışma grubundaki Ailevi Akdeniz Ateşli (AAA) hastalarında hiçbir bireyde perikardit ve/veya perikardiyal efüzyonla ilişkin bulguya rastlanmadı.

Çalışma grubumuza alınan hastaların hepsi 0,5 mg/gün ile 2 mg/gün arasında kolşisin tedavisi almakta idi. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde infliksimaba kadar uzanan tedavi seçenekleri olmasına rağmen en etkili tedavi yöntemi kolşisindir. Kolşisin, AAA hastalığında atak sıklığı ve şiddetini azaltmakta ve amiloidoz gelişimini önlemektedir. Literatürdeki çalışmalarda tedavi dozunun minimum 0,5 mg/gün ile maksimum 2 mg/gün arasında olduğu belirtilmiştir (8, 97, 124, 126, 141). Dozun 2 mg/gün üzerinde olmasına rağmen etkisiz olduğu durumlarda kolşisin direncinden bahsedilmektedir (142, 143). Hastalarımızda kolşisin dozu literatürle uyumlu olarak saptandı. Özdemir ve ark. (104), kolşisin ile tedavi öncesi atak sayısını  $16 \pm 8,9$ /yıl ve tedavi sonrası ise  $2,7 \pm 3,3$ /yıl olarak saptamışlardır. Çalışmamızda AAA hastalarının ilaç kullanım öncesi yıllık atak sayısı ortalama 16 idi, AAA hastalarının ilaç kullanım sonrası yıllık atak sayısı ortalama 2,15 idi ve tüm hastalarda ilaç kullanım sonrası ataklarda belirgin azalma olduğu izlenmiştir. Sonuçlarımız, kolşisinin atak sıklığını azaltmakta etkili bir tedavi olduğunu desteklemektedir.

Perikardiyal kalınlaşma erişkin çalışmaları belirlenmiştir (19). Ancak bu konu ile ilgili çocuk hasta çalışmasına literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızdaki perikardiyal kalınlaşmanın özellikle atak dönemi AAA olgularında daha fazla olarak görülmesi, AAA hastalarında asemptomatik de olsa perikardiyal tutulumun olduğunu ve subklinik inflamasyonun atak dönemi dışında da devam ettiğini desteklemektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi olgularının kolşisin ile tedavisi hem atak hem de renal amiloidoz gelişimini engellediği bilinmektedir. AAA tedavisi ile klinik bulgular kontrol altında olmasına rağmen subklinik inflamasyonun devam ettiği bilinmektedir. Subklinik inflamasyonun tüm serozalarda olduğu gibi perikard etkilenmesi nedeni ile AAA hastalarının uzun dönem takibinde perikardı içeren kardiyak fonksiyonların izlenmesi gerekir.

Tüm bu sonuçlara rağmen, olgu sayısının az olması ve çalışmadaki AAA olgularında perikardit tanısı konulmaması nedeni ile perikardit tanısı da konulmuş olan daha fazla AAA olgusunu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 5. KAYNAKLAR

1. Cobankara V, Kiraz S. Ailesel Akdeniz Ateşi. Hacettepe Tıp Dergisi 2000; 31: 310–319.
2. Dinc A, Pay S, Turan M, Simsek I. Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men. Clin Exp Rheumatol 2000; 18: 292-293.
3. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever: clinical, molecular and advancements. The Journal of Medicine 2007; 65: 318-324.
4. Ben Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. Arthritis Rheum 2009; 61: 1447–1453.
5. Centola M, Wood G, Frucht DM. The gene for Familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. Blood 2000; 95: 3223-3231.
6. Onen F. Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2006; 26: 489–496.
7. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: New phenotypes. Autoimmun Rev 2012; 12: 31–37.
8. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a Nationwide Multicenter Study. Medicine (Baltimore) 2005; 84: 1–11.
9. Yalçinkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M. Genotype – phenotype correlation in a large group of Turkish patients with Familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. Rheumatology 2000; 39: 67-72.
10. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th Edition, 2008; 162: 1029-1031.
11. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. Eur J Hum Genet. 2001; 9: 634-637.
12. Unverdi S, Inal S, Ceri M, Unverdi H, Batgi H, Tuna R, et al. Is colchicine therapy effective in all patients with secondary amyloidosis? Ren Fail 2013; 35: 1071-1074.

13. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972; 287: 1302-1303.
14. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A Controlled Trial of Colchicine in Preventing Attacks of Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* 1974; 291: 932-934.
15. Aysin Bakkaloglu. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 853–859.
16. Erten S, Erten F, Altunoglu A. Successful treatment with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF)-alpha of proteinuria in a patient with familial mediterranean fever (FMF) resistant to colchicine: anti-TNF drugs and FMF. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1095–1097.
17. Tutar E, Kara N, Buyan N. Demographic and clinical features of FMF patients with pericardial attacks. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 89-90.
18. Tutar E, Yalçinkaya F, Özkaya N, Ekim M, Atalay S. Incidence of pericardial effusion during attacks of familial Mediterranean fever. *Heart* 2003; 89: 1257-1258.
19. Dabestani A, Noble LM, Child JS, Krivokapich J, Schwabe AD. Pericardial disease in familial Mediterranean fever: an echocardiographic study. *Chest* 1982; 81: 592-595.
20. Stajonov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory disease: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 586-589.
21. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945; 23: 1-21.
22. Janeway TC, Mosenthal HO. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians* 1908; 23: 504–518.
23. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *Arch Int Med* 1958; 102: 50-71.
24. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely the cause familial Mediteranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807.

25. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 553–555.
26. Cakir N, Pamuk ÖN, Derviş E, İmeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012; 32: 895–908.
27. Özdoğan A. Zara Ailesel Akdeniz Ateşi Çalışma grubu. XI. Ulusal Romatoloji Kongresi Antalya: 13–17 Ekim 2010.
28. Cobankara V, Fidan G, Türk T, Zencir M, Colakoğlu M, Ozen S. The prevalence of familial mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 27–30.
29. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989; 34: 168-172.
30. The French FMF Consortium. Candidate gene for familial Mediteranean fever. *Natur Genet* 1997; 17: 25-31.
31. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 540-544.
32. Akar N, Mısırlıoğlu M, Yalçınkaya F, Akar E, Çakar N, Tümer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. *Human Mutation* 2000; 15: 118-119.
33. Aviva M, Nurit M, Nava S. Familial Mediterranean: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics*, 2000; 105: 1-7.
34. Chen X, Fishel-Gholdian N, Cercek A, Hamon M, Ogur G, Lotan R, Danon Y, Shohat M. Assesment of pyrin gene mutations in Turks with Familial Mediterranean Fever. *Hum Mutat* 1998; 11: 456-460.
35. Koné PI, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1275-1279.

36. Shohat M, Magal N, Shohat T. Phenotype-genotype correlation in FMF: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 287-292.
37. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 2003; 30: 185-190.
38. Tekin M, Yalçınkaya F, Çakar N. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000; 57: 430-434.
39. Papadopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The Population Genetics of Familial Mediterranean Fever: A Meta-Analysis Study. *Ann Hum Genetic* 2008; 72: 752–761.
40. Akar N, Mısırlıoğlu M, Yalçınkaya F, Akar E, Çakar N, Tümer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Hum Mutation* 2000; 15: 118-119.
41. Ülgenalp A. DEGETAM'a yönlendirilen hastalardaki MEFV geni mutasyonlarının dağılımı. *DEÜ Tıp Fakültesi Derg* 2009; 23: 53-58.
42. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluid from patients with Familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1984; 311: 287-290.
43. Aisen PS, Haines KA, Given W, Abramson SB, Pras M, Serhan C, et al. Circulating hydroxyl fatty acids in familial Mediterranean fever. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 1232-1236.
44. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986; 163: 1433–1450.
45. Aypar E, Özen S, Okur H, Kutluk T, Besbas N, Bakkaloglu A. Th1 polarization in Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003; 30: 2011-2013.
46. Shohat M, Korenberg JR, Schwabe AD, Rotter JI. Hypothesis: Familial Mediterranean fever - a genetic disorder of the lipocortin family? *Am J Med Genet* 1989; 34: 163-167.

47. Chae J, Komarow H, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu P, Kastner D. Targeted Disruption of Pypin, the FMF Protein, Causes Heightened Sensitivity to Endotoxin and a Defect in Macrophage Apoptosis. *Molecular Cell* 2003; 11: 591–604.
48. Ozen S, Uckan D, Baskin E, Besbas N, Okur H, Saatci U, et al. Increased neutrophil apoptosis during attacks of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 68–71.
49. Balat A, İşlek I, Cekmen M, Yürekli M, Tekin D, Muslu A, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with familial Mediterranean fever. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 240-243.
50. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner Daniel L. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol* 2008; 146: 467–478.
51. Berkun Y, Eisenstein E, Ben-Chetrit E. FMF—clinical features, new treatments and the role of genetic modifiers: a critical digest of the 2010–2012 literature. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 90-95.
52. Gedalia A. Hereditary Periodic Fever Syndromes. Nelson E, Behrman E (eds). *Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2008: 855-860.
53. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-664.
54. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O. Prevalence of juvenile chronic arthritis and Familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-2449.
55. Shohat M, Halpern Gabrielle J. Familial Mediterranean fever. *Genet Med*. 2011; 13: 487– 498.
56. Örün E, Yalçınkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ve amiloidoz. *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi* 2003; 12: 1-7.
57. Tutar E, Imamoğlu A, Atalay S. Recurrent pericarditis as a manifestation of Familial Mediterranean fever. *Circulation* 2000; 101: 71-72.
58. Kees S, Langevitz D, Zemer D. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM* 1997; 90: 643-647.

59. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995; 55: 311–314.
60. Arısoy N, Kasapçopur O, Sever L. The clinical features of childhood familial Mediterranean fever in Turkey. Sohar E, Gafrani J, Pras M, (eds). *Familial Mediterranean fever*. London and Tel Aviv Freund Publishing House Ltd. 1997; 169-172.
61. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41: 9-17.
62. İlhan İ, Tınaztepe K, Tınaztepe B. Poliarteritis nodosa ve Ailevi Akdeniz Ateşi. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg* 1989; 32: 151-157.
63. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behcet's disease in familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 286–295.
64. Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E, Duzova A, Balci B, Topaloglu R, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol* 2003; 30: 2014–2018.
65. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2006; 33: 1089-1092.
66. Baskin E, Saatci U. Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews* 2006; 2: 101-108.
67. Başar O, Ozturk MA, Koklu S, Ayaz S, Yüksel O, Kiraz S, et al. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) in familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 52-55.
68. Panossian A, Hambartsumyan M, Panoysan L, Abrahamyan H, Mamikonyan G, Gabrielyan E, et al. Plasma nitric oxide level in familial Mediterranean fever and its modulations by Immuno-Guard. *Nitric Oxide* 2003; 9: 103-110.

69. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Sham N Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil* 1977; 16: 102-106.
70. Salai M, Zemer D, Segal E, Corat A, Heyman Z, Davidson B, Langevitz P, Livneh A, Chronic massive knee effusion in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 169-172.
71. Şirin A, Emre S, Nişli K. Diğer romatizmal hastalıklar. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri 4. Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 1269-1277.
72. Livneh A. Diagnostic and treatment concern in familial mediterranean fever. *Bailliere's Clinical Rheumatology Tel Hashomer İsrail* 2000; 14: 477-493.
73. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 395-398.
74. Livneh A, Langevitz P, Zemer D. Criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Arthritis-Rheumatism* 1997; 40: 1879-1885.
75. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 586-599.
76. Simon A, Cuisset L, Vincent MF. Molecular analysis of the mevalonate kinase gene in a cohort of patients with the hyper-igd and periodic fever syndrome: its application as a diagnostic tool. *Ann Intern Med* 2001; 135: 338–343.
77. Shoham NG, Centola M, Mansfield E. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 13501–13506.
78. Van Duist MM, Albrecht M, Podswiadek M. A new CARD15 mutation in Blau syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 742–747.
79. Ben-Cherit E, Levy M. Colchicine 1998 Update. *Semin Arthritis Rheumatism* 1998; 28: 48-56.

80. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 43–44.
81. Gül A, Özdoğan H, Eser B, Uğurlu S, Kasapçöpür Ö, Davis N, Sevgi S. *Arthritis Reserch & Therapy* 2015; 17: 243-244.
82. Milunsky JM, Milunsky A. Breast feding during colchicine therapy for familial Mediterranean fever. *J Pediatr* 1991; 119: 163.
83. Kallnich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial mediterranean fever: Literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007; 119: 474-483.
84. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 973–977.
85. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The effects of long term colchicine therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever. *Andrologia* 1993; 18: 420-426.
86. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty-one, pregnancies in patients wiht familial Mediterranean fever. *Am J Repred Immunol* 1992; 28: 245-246.
87. Bakkaloğlu A. Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Nephrology* 2003; 18: 853-859.
88. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpinar H, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1005–1008.
89. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA. The efficacy of interferon-alpha in a patient with resistant familial Mediterranean fever complicated by polyarteritis nodosa. *Intern Med* 2004; 43: 612–614.
90. Stix B, Kahne T, Sletten K, Raynes J, Roessner A, Röcken C. Proteolysis of AA amyloid fibril proteins by matrix metalloproteinases 1,2 and 3. *Am J Pathol* 2001; 159: 561-570.

91. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid* 1999; 6: 1–6.
92. Pras E, Livneh A, Balow JE. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998; 75: 216-219.
93. Tuğlular S, Yaçınkaya F, Paydas S, Oner A, Utas C, Bozfakıoglu S, et al. A retrospective analysis for etiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2003.
94. Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J* 2007; 28: 1797-1804.
95. Canpolat U, Dural M, Aytemir K, Akdoğan A, Kaya EB, Şahiner L. Evaluation of various cardiac autonomic indices in patients with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2012; 1: 70–74.
96. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, Erdogan D, Unler GK, Ciftci O, et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis* 2007; 195: 161–167.
97. Tavid Y, Ozturk MA, Ureten K, Fien N, Kaya MG, Cemri M, et al. Assessment of aortic wall stiffness in patients with Familial Mediterranean Fever. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 280-285.
98. Baysal T, Peru H, Oran B, Sahin TK, Koksall Y, Karaaslan S. Left ventricular diastolic function evaluated with tissue Doppler imaging in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 23–28.
99. Nussinovitch N, Livneh A, Katz K, Langevitz P, Feld O, Nussinovitchet M, et al. QT dispersion in uncomplicated familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1353–1356.
100. Akcay A, Acar G, Sayarlioglu M, Sokmen A, Kaya H, Ispiroglu M. QT dispersion and transmural dispersion of repolarization in patients with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 550–555.

101. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 9–12.
102. Sari I, Arican O, Can G, Akdeniz B, Akar S, Birlik M, et al. Assessment of aortic stiffness and ventricular functions in familial Mediterranean fever. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 271–278.
103. Terekeci HM, Ulusoy R, Kucukarslan NM, Nalbant S, Öktenli Ç. Familial Mediterranean fever attacks do not alter functional and morphologic tissue Doppler echocardiographic parameters. *Rheumatol Int* 2008; 28: 1239–1243.
104. Ozdemir O, Agras PI, Aydin Y, Abaci A, Hizli S, Akkus Hİ. Assessment of cardiac functions using tissue Doppler imaging in children with familial Mediterranean fever. *Cardiology in the Young* 2012; 22: 188–193.
105. Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M. Cardiovascular autonomic dysfunction in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2002; 29: 987-989.
106. Bernstein D. Evaluation of the Cardiovascular System. Bernstein D, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 2011; 1537-1545.
107. Nussinovitch U, Volovitz B, Nussinovitch M, Lidar M, Feld O, Nussinovitch N, et al. Abnormal heart rate variability in AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid* 2011; 18: 206-210.
108. Cura A, Ailesel Akdeniz Ateşi. *T Klin J Ped Sp* 2003; 1: 79-80
109. Kavak S, Özen S, Ailesel Akdeniz Ateşi, *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2003; 12: 12-18.
110. Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, Topaloğlu R, Arslan Ş. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 619-623.
111. Özkutlu S. Elektrokardiyografi. Tunçbilek E. Coşku T, Yurdakök M. *Pediatric El Kitabı*. Ankara: Çağın Basın Yayın, 1995: 86-100.

112. Bazzet HC. An analysis of the time relation of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353-370.
113. Park MK. Electrocardiography I. Craven L. *Pediatric Cardiology. For practitioners* 5th ed. Morsby Year Book, St. Louis 2008: 68-86.
114. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion in sinus beats and ventricular extrasystoles in normal hearts. *Br Heart J* 1992; 67: 39-41.
115. DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. In: Fuster V, Alexander RW, O'rouke RA (eds). *Hurst's The Heart: Echocardiogram*. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2004; 351-365.
116. Terzioğlu M. Kalp Siklusu. Terzioğlu M, Yiğit G, Oruç T (eds). *Fizyoloji Ders Kitabı*, 2. Baskı. 1993; 10: 253-260.
117. van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1113-1118.
118. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J. Recommendations regarding quantitation in MMode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083.
119. Kavak S, Özen S, Ailesel Akdeniz Ateşi, *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2003; 12: 137-140.
120. Tunca M, Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 49-52.
121. Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Özen S, Beşbaş N. Familial Mediterreanean Fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993; 81: 705-706.
122. Ülgenalp A. DEGETAM'a yönlendirilen hastalardaki MEFV geni mutasyonlarının dağılımı. *DEÜ Tıp Fakültesi Derg* 2009; 23: 53-58.
123. Demir A. Çocukluk Çağı AAA Hastalarında Klinik Ve Epidemiyolojik Özelliklerin Belirlenmesi ve Bu Özelliklerle Sık Görülen Mutasyonlar Arasındaki İlişkilerin Araştırılması. Uzmanlık Tezi İstanbul: İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk

Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, 2007.

124. Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, Kelekçi S, Yolbaş İ, Güneş A, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int* 2014; 34: 207-212.
125. Sözeri B, Yılmaz E, Mir S, Berdeli A. Effect of Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever on Growth Parameters. *Turk J Rheumatol* 2011; 26: 1-6.
126. Ozcakar ZB, Yuksel S, Ekim M, Yalçınkaya F. Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1267-1671.
127. Ozcakar ZB, Kadioglu G, Siklar Z, Kavaz A, Nur Aksanal F, Berberoglu M, et al. The effect of colchicine on physical growth in children with familia mediterranean fever. *Eur Journal Ped* 2010; 169: 825-828.
128. Savgan-Gurol E, Kasapcopur O, Hatemi S, Ercan O, Caliskan S, Sever L, et al. Growth and IGF-1 levels of children with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001;19: 72-75.
129. Duzova A, Ozaltin F, Ozon A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, et al. Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 230-234.
130. Eliakim M, Levy M, Ehrenfeld M. Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). Amsterdam: Elsevier, North Holland Biomedical 1981.
131. Inal A, Yılmaz M, Kendirli SG, Altıntaş DU, Karakoc GB. The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of single tertiary center. *Rheumatol Int* 2009; 29: 1279-1285.
132. Celkan T, Celik M, Kasapcopur O, Ozkan A, Apak H, Ocak S, et al. The anemia of Familial Mediterranean fever disease. *Pediatric Hematology and Oncology* 2005; 22: 657-665.
133. Sahin S, Senel S, Ataseven H, Yalcin I. Does mean platelet volume influence the attack or attack-free period in the patients with Familial Mediterranean fever? *Platelets* 2013; 24: 320-323.

134. Yalçinkaya F, Cakar N, Acar B, Tutar E, Güriz H, Elhan AH, et al. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study. *Rheumatol Int* 2007; 27: 517-522.
135. Topaloğlu R, Özaltın F, Yılmaz E. E148Q is a disease causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 750-752.
136. Duşunsel R, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoğlu MH, Gürgöze MK, Dunder M. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int* 2008; 50: 208-212.
137. Ozturk C, Halicioglu O, Coker I, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol* 2012;31:493–501.
138. Baysal T, Peru H, Oran B, Sahin T, Koksall Y, Karaaslan S. Left ventricular diastolic function evaluated with tissue Doppler imaging in children with familial Mediterranean fever. *Clinical Rheumatology* January 2009: 28: 23–28.
139. Ceylan Ö, Özgür S, Örün UA, Doğan V, Yılmaz O, Keskin M, Arı ME, Erdoğan Ö, Karademir S. Assessment of left ventricular functions with tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography in patients with familial Mediterranean fever. *Anatol J Cardiology* 2015; 15): 663-668.
140. Yoshioka K, Furumitsu Y, Sano T, Miyamoto T, Agematsu K. Acute pericarditis as the first manifestation of familial Mediterranean fever: a possible relationship with idiopathic recurrent pericarditis. *Internal Medicine* 53. 2014:1659-1663.
141. Nussinovitch N, Livneh A, Katz K, Langevitz P, Feld O, Nussinovitch M, et al. QT dispersion in uncomplicated familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1353–1356.
142. Goldfinger SE. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* 1972; 287: 1302.
143. Kallnich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial mediterranean fever: Literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007; 119: 474-483.

## EKLER

### ANKET FORMU

### DEĞERLENDİRME FORMU

**A- AAA atak döneminde değil B-AAA atak döneminde C- Kontrol hastası**

1- Adı-Soyadı:

2- Yaş:

3- Cinsiyet:

4- Dosya Numarası:

5- Telefon:

6- Adres:

7- FMF tanı yaşı:

8- FMF tanı yılı:

9- FMF atak sayısı:

10- Kullandığı ilaç:

11- İlaç kullanım süresi:

12- İlaç kullanım sonrası yıllık atak sayısı:

13- İlaç kullanmadan önce yıllık atak sayısı:

14- Kolşisin dozu:

15- Anne-baba akraba evliliği

16- VA: ( p) Boy: ( p)

17- TA:

18-AAA da atak öncesi prodromal belirtiler:

Anksiyete : A-Var B-Yok

Huzursuzluk : A-Var B-Yok

İştah artması : A-Var B-Yok

İştah azalması : A-Var B-Yok

Tat değişikliği : A-Var B-Yok

Halsizlik : A-Var B-Yok

Mevsim değişikliği : A-Sonbahar B-Kış C-İlkbahar D-Yaz

Evden ayrılma : A-Var B-Yok

Okul başarısızlığı : A-Var B-Yok

Anne-baba boşanması : A-Var B-Yok  
Diğer sebepler : A-Var B-Yok

19- Karın ağrısı:

A- Ne zamandır var: B- Ne kadar sürüyor: C- Ne kadar sürede tekrarlıyor:

20- Ateş:

A- Ne zamandır var: B- Ne kadar sürüyor:  
C- Ne kadar sürede tekrarlıyor: D- Her karın ağrısına eşlik ediyor mu:

21- Göğüs ağrısı:

A- Ne zamandır var: B- Ne kadar sürüyor:  
C- Ne kadar sürede tekrarlıyor: D- Her karın ağrısına eşlik ediyor mu:

22- Eklem ağrısı:

A- Ne zamandır var: B- Ne kadar sürüyor:  
C- Ne kadar sürede tekrarlıyor: D- Her karın ağrısına eşlik ediyor mu:

23- İlk FMF atağını ne zaman geçirdi:

24- Ek hastalık var mı:

25- Hb: Hct: MCV: Plt: Wbc:

26- Na: K: Ca: Mg: T.protein: Albumin:

27- FMF gen mutasyonu:

28- Fibrinojen: Sedimentasyon: CRP: ASO:

29- EKO – Sistolik fonksiyon değerlendirme

EF:

FS:

Kalp duvar kalınlıkları:

Kardiyak kitle:

30- EKO – Diastolik fonksiyon değerlendirme

E dalgası (sol ventrikül erken doluş):

A dalgası:

E/A dalga oranları:

İVRT (izovolumetrik relaksasyon zamanı):

İVCT (izovolumetrik kontraksiyon zamanı):

ET Ejeksiyon zamanı:

DT:

31-EKO-M-MOD

Perikard kalınlığı:

Perikard efüzyon miktarı:

32- EKG

R-R mesafesi:

Ritm:

Voltaj (QRS – QRS voltaj):

T dalga ölçümleri:

S-T değişiklikleri:

P mesafesi:

P-R:

S-T değişiklikleri:

QRS:

Aks:

QTC:

33- Kardiyotorasik indeks

## 6. ÖZGEÇMİŞ

19.05.1984 tarihinde Diyarbakır'da doğdum. İlköğrenimimi Diyarbakır Şehit Polis Mehmet Erçin İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi Fatih Lisesi'nde aldım. Üniversite eğitimime Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladım ve 2010 yılında mezun oldum. 2010-2012 yılları arasında Diyarbakır Eğil Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2012 yılında uzmanlık eğitimime Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda başladım.

