

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA KALP İLETİ
SİSTEMİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. BETÜL UĞURLU

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA KALP İLETİ
SİSTEMİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. BETÜL UĞURLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. FATİH ŞAP

KONYA, 2020

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yaptığı katkılardan dolayı Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. İsmail Reisli'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez danışmanım olarak yaptığı katkılardan dolayı değerli hocam Sayın Doç. Dr. Fatih Şap'a,

Yetişmemde emeği olan Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Tez çalışması aşamasında desteklerini esirgemeyen Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum yan dal asistanı, asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen bugünlere gelmeme emek veren aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Betül UĞURLU
Ekim 2020

ÖZET

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA KALP İLETİ SİSTEMİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BETÜL UĞURLU

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2020

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), ateş ve steril poliserozit atakları ile karakterize, genetik geçişli, tekrarlayan otoinflamatuvar bir hastalıktır. Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı çocuk hastaların elektrokardiyografik ölçümlerinde kardiyak ileti sistemindeki değişikliklerinin saptanması amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Aralık 2019- Nisan 2020 tarihleri arasında FMF tanısıyla takip edilen 87 çocuk hasta ve aynı yaş grubunda sağlıklı 87 olgu dahil edildi. Hasta grubun laboratuvar parametreleri ve genetik analizleri ile birlikte tüm olguların demografik özellikleri değerlendirildi. Her iki grupta elektrokardiyografide atriyal ve ventriküler aritmi riski belirteçleri ve standart ekokardiyografi ölçümleri yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 25 paket programı kullanıldı. $p<0,05$ olması anlamlı kabul edildi

Bulgular: Hasta grubun yaş ortalaması $10,30\pm 4,02$ yıl ve kontrol grubun ise $10,03\pm 3,93$ yıl idi. Hasta grubunun; %49,04'ü kız (n=43) %50,6'sı erkek (n=44), kontrol grubunun; %55,2'si kız (n=48) ve %44,8'i (n=39) erkek idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve tansiyon değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısıyla takipli hastaların genetik incelemelerinde %18,4 homozigot mutasyon, %17,2 heterozigot mutasyon ve %25,3 compound heterozigot mutasyon olduğu görüldü. Hastaların %11,5'inde mutasyona rastlanmazken, %27,6 hastanın genetik sonuçlarına ulaşamadı. Hasta ve kontrol grubunun standart ekokardiyografik incelemesinde kalp yapı ve fonksiyonlarının iki grupta birbirine benzer olduğu görüldü. Elektrokardiyografi incelemelerinde hasta grubunda P dispersiyonu (Pd), QT dispersiyonu (QTd), düzeltilmiş QTd (QTcd), Tp-e, Tp-e /QT ve Tp-e/QTc değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca hasta grubunda ventriküler repolarizasyon parametrelerinin önemli bir kısmının da birbiriyle anlamlı derecede korele olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda; FMF tanılı çocuk hastalarda kontrol grubuna göre atriyal depolarizasyon (Pd) ve ventriküler repolarizasyon (QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT, TP-e/QTc) belirteçleri yüksek saptandı. Bu durum hastalığın kardiyak aritmiler için risk oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte altta yatan mekanizma ve aritmojenik potansiyeli aydınlatmak için uzun süreli kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Ekokardiyografi, Elektrokardiyografi, Kardiyak İleti Sistemi

ABSTRACT

EVALUATION OF CHANGES IN CARDIAC CONDUCTION SYSTEM IN CHILDREN WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

BETÜL UĞURLU, MD

DISSERTATION, KONYA, 2020

Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is a genetic, recurrent autoinflammatory disease characterized by episodes of fever and sterile polyserositis. This study was conducted in order to determine changes in cardiac conduction system via electrocardiographic measurements of pediatric patients diagnosed with Familial Mediterranean Fever.

Method: Eighty-seven pediatric patients who were being followed-up with the diagnosis of FMF between December 2019 and April 2020, and 87 age-matched healthy cases were included in the study. Demographic characteristics of all cases, together with laboratory parameters and genetic analyses of the patient group were evaluated. For both groups, atrial and ventricular arrhythmia risk markers in electrocardiography and standard echocardiographic measurements were obtained. For statistical analyses, SPSS 25 package program was used. A $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Mean age was 10.30 ± 4.02 years in the patient group and 10.03 ± 3.93 years in the control group. Of the patient group; 49.04% (n=43) were female and 50.6% (n=44) male, whereas of the control group; 55.2% (n=48) were female and 44.8% (n=39) male. There were no statistical differences between the patient and control groups in regard to age, gender, height, weight, body mass index and blood pressure values. In genetic examinations of patients diagnosed with Familial Mediterranean Fever; 18.4% were determined to have homozygous mutation, 17.2% heterozygous mutation and 25.3% compound heterozygous mutation. Of patients, 11.5% had no mutation and genetic results of 27.6% could not be reached. Cardiac structure and functions of the patient and control groups with standard echocardiographic examination were found to be similar. In electrocardiographic examination, P dispersion (Pd), QT dispersion (QTd), corrected QTd (QTcd), Tp-e, Tp-e /QT and Tp-e/QTc values were determined to be statistically higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.001$). Furthermore, in the patient group, significant correlations were observed between the majority of ventricular repolarization parameters ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, atrial depolarization (Pd) and ventricular repolarization (QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT, TP-e/QTc) markers were determined to be higher in pediatric patients with FMF compared to control group. This suggests that the disease may pose a risk for cardiac arrhythmias. However, extensive studies with longer durations are needed in order to clarify the underlying mechanism and arrhythmogenic potential.

Keywords: Cardiac Conduction System, Echocardiography, Electrocardiography, Familial Mediterranean Fever

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi.....	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Tarihçe	3
2.1.3 Epidemiyoloji	4
2.1.4 Genetik.....	5
2.1.5 Etyopatogenez	6
2.1.5.1 Bozulmuş Pürin (Marenostrin) Sentezi	6
2.1.5.2 Lipokortin Bozukluğu	7
2.1.5.3 Katekolamin Metabolizma Bozukluğu	8
2.1.5.4 C5a İnhibitör Proteinin Yetersizliği	8
2.1.5.5 Diğer Hipotezler.....	9
2.1.6 Klinik Bulgular	9
2.1.6.1 Ateş.....	10
2.1.6.2 Karın Ağrısı	11
2.1.6.3 Göğüs Ağrısı.....	12
2.1.6.4 Artrit/Artralji	12
2.1.6.5 Kas Ağrısı.....	13
2.1.6.6 Cilt Bulguları	13
2.1.6.7 Vaskülit.....	14
2.1.6.8 Nadir Tutulumlar	15
2.1.7 Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Laboratuvar Bulguları	15

2.1.8 Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Tanı Kriterleri.....	16
2.1.9 Ayırıcı Tanı	19
2.1.9.1 Tümör Nekroz Faktörü (TNF) Reseptörü-1 ile İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS) .	20
2.1.9.2 Hiperimmünoglobulin D Sendromu (HIDS).....	21
2.1.9.3 Muckle Wells Sendromu (MWS)	21
2.1.9.4 Ailevi Soğuk Otoinflamatuvar Sendromu (FCAS).....	21
2.1.9.5 Yenidoğanın Multisistemik İnflamatuvar Hastalığı/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendromu (NOMID/CINCA)	22
2.1.9.6 Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenopati Sendromu (PFAPA).....	22
2.1.10 Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığının Tedavi Yönetimi	22
2.1.11 Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığına Bağlı Gelişen Amiloidoz.....	23
2.1.12 Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Prognoz.....	24
2.1.12 Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	25
2.2 Ekokardiyografi.....	26
2.3 Elektrokardiyografi.....	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Gruplarının seçimi.....	33
3.2. Ekokardiyografik İnceleme	34
3.3. Elektrokardiyografik İnceleme	34
3.4. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	39
4.1 Olguların Genel Özellikleri	39
4.2 Hasta Grubunun Laboratuvar Bulguları.....	41
4.3 Hasta Grubunun Genetik İncelemelerinin Değerlendirilmesi	42
4.4 Olguların Ekokardiyografik İnceleme Bulguları	44
4.5 Olguların Elektrokardiyografi İnceleme Bulguları.....	45
4.6 Korelasyon Analizleri.....	50
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇLAR.....	70
7. KAYNAKLAR.....	74

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 2.1 Tel Hashomer kriterleri.....	17
Tablo 2.2 Livneh kriterleri.....	18
Tablo 2.3 Türk FMF pediatrik kriterleri.....	19
Tablo 4.1 Katılımcıların cinsiyete göre dağılım oranları	39
Tablo 4.2 Hasta ve kontrol grubunun genel özelliklerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.3 Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının tanı yaşı ve tanı olma süreleri.....	40
Tablo 4.4 Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının laboratuvar değerleri	42
Tablo 4.5 Hasta grupta homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot oranları.....	42
Tablo 4.6 Hasta grupta genetik mutasyonların dağılımı	43
Tablo 4.7 Homozigot, heterozigot veya birleşik heterozigot vakaların tanı yaşları	43
Tablo 4.8 Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması ...	44
Tablo 4.9 Hasta ve kontrol grubunun elektrokardiyografi parametre değerlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.10 Homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot mutasyonu olan ve genetik mutasyonu olmayan hastaların EKG parametreleri	49
Tablo 4.11 Nötrofil/Lenfosit oranının ve fibrinojen değerinin hasta gruptaki EKG parametreleri ile ilişkisi.....	50
Tablo 4.12 Hasta gruptaki EKG parametreleri arasındaki ilişkiler.....	50

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1	Pyrin proteininin yapısı ve fonksiyonu	7
Şekil 2.2	Ailesel Akdeniz Ateşi olan bir hastada ateş paterni ve ilişkili klinik bulgular.....	11
Şekil 2.3	Erizipel benzeri eritem	14
Şekil 2.4	Elektrokardiyografide dalgaların şematik gösterimi.....	29
Şekil 2.5	Sağlıklı 16 yaşında, erkek adölosana ait 12 derivasyonlu elektrokardiyografi örneği.....	29
Şekil 2.6	P dispersiyonunun elektrokardiyografi üzerinde gösterimi.....	30
Şekil 2.7	PR, QT ve Tp-e intervalinin elektrokardiyografi üzerinde gösterimi	32
Şekil 3.1	Bilgisayar destekli yapılan ölçümlerde küçük kare ve birim karşılığı.....	35
Şekil 3.2	P Dispersiyonu gösterimi	36
Şekil 3.3	PR, QT ve Tp-e intervalinin ve tanjant metodunun gösterimi	37
Şekil 4.1	Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının tanı yaşı ve tanı olma süreleri	41
Şekil 4.2	Hasta ve kontrol gruplarında P minimum (Pmin), P maksimum (Pmaks) ve P dispersiyonu (Pd) ortalama değerleri	45
Şekil 4.3	Hasta ve kontrol gruplarında QT minimum (QTmin), QT maksimum (QTmaks) ve QT dispersiyonu (QTd) ortalama değerleri.....	47
Şekil 4.4	Hasta ve kontrol gruplarında QTc minimum (QTcmin), QTc maksimum (QTcmaks) ve QTc dispersiyonu (QTcd) ortalama değerleri.....	47
Şekil 4.5	Hasta ve kontrol gruplarının ortalama Tp-e değerleri.....	48
Şekil 4.6	Hasta ve kontrol gruplarında Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarının ortalama değerleri.....	48
Şekil 4.7	PR aralığı ve P dispersiyonu (Pd) arasındaki korelasyonun gösterimi	51
Şekil 4.8	Hasta grubunda Pd (Pdispersiyonu) ile QT dispersiyonu arasındaki korelasyonun gösterimi.....	51
Şekil 4.9	Hasta grubunda Pd (Pdispersiyonu) ile QTc dispersiyonu (QTcd) arasındaki korelasyonun gösterimi	52
Şekil 4.10	Hasta grupta QT dispersiyonu (QTd) ve QTc dispersiyonu (QTcd) arasındaki korelasyonun gösterimi	52
Şekil 4.11	Hasta grupta Tp-e/QT oranı ve QTc dispersiyonu (QTcd) arasındaki korelasyonun gösterimi	53
Şekil 4.12	Hasta grupta Tpe/QTc ve QTc dispersiyonu (QTcd) arasındaki korelasyonun gösterimi.....	53
Şekil 4.13	Hasta grupta Tp-e intervali ve Tp-e/QT oranı arasındaki korelasyonun gösterimi.....	54
Şekil 4.14	Hasta grupta Tp-e intervali ve Tp-e/QTc oranı arasındaki korelasyonun gösterimi.....	54
Şekil 4.15	Hasta grupta Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları arasındaki korelasyonun gösterimi	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

- Ao:** Aort kökü
- ARA:** Akut romatizmal ateş
- ASC:** Apoptosiz-associated spect like protein
- AV:** Atriyoventriküler
- CRP:** C reaktif protein
- EF:** Ejeksiyon fraksiyonu
- EKG:** Elektrokardiyografi
- EKO:** Ekokardiyografi
- ESR:** Eritrosit sedimantasyon hızı
- FCAS:** Ailevi Soğuk Otoinflamatuvar Sendromu
- FMF:** Ailevi Akdeniz Ateşi; “Familial Mediterranean Fever”
- FS:** Fraksiyonel kısalma
- HIDS:** Hiperimmünoglobulin D sendromu
- HSP:** Henoch-Schönlein purpurası
- IgA:** İmmunglobulin A
- IgD:** İmmunglobulin D
- IL:** İnterlökin
- IL-2R:** İnterlökin 2 reseptörü
- IVS:** İnterventriküler septum
- IVSd:** İnterventriküler septum diyastol sonu kalınlık
- KTA:** Kalp tepe atımı
- LA:** Sol atriyum
- LV:** Sol ventrikül
- LVEDD:** Diyastol sonu sol ventrikül çapı
- LVESD:** Sistol sonu sol ventrikül çapı
- LVPWd:** Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlık
- Maks:** Maksimum
- MEFV:** MEditerranean FeVer
- MIP-1:** Makrofaj inhibitör protein
- Min:** Minimum

MWS: Muckle Wells Sendromu

NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı

NOMID/CINCA: Yenidoğanın Multisistemik İnflamatuvar Hastalığı/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Artiküler Sendromu

NSAİD: Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç

OR: Otozomal resesif

PAN: Poliarteritis nodoza

Pd: P dalga dispersiyonu

PFAPA: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenopati Sendromu

Pmaks: Maksimum P süresi

Pmin: Minimum P süresi

QTc: Düzeltilmiş QT intervalı

QTcd: QTc dispersiyonu

QTc-maks: Maksimum QTc süresi

QTc-min: Minimum QTc süresi

QTd: QT dispersiyonu

QT-maks: Maksimum QT süresi

QT-min: Minimum QT süresi

SAA: Serum amiloid A

TNF: Tümör nekroz faktör

TNFR: Tümör nekroz faktör reseptör

Tp-e (Tpeak-end): T dalgasının tepe noktasından bitimine kadarki süre

TRAPS: Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü-1 ile İlişkili Periyodik Sendrom

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever; FMF) otozomal resesif kalıtım gösteren ateş, serosit, artrit (mono veya poli) ve erizipel benzeri döküntü atakları ile karakterize olan, otoinflamatuar seyre sahip genetik geçişli bir hastalıktır (Küçük ve ark 2014, Özdemir 2017).

Hastalık genetiği; 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) tanımlanmış ve MEFV (MEditerraneanFeVer) olarak isimlendirilen genin mutasyonu olarak tanımlanmıştır. Bu genin; pyrin/marenostrin adı verilen bir aminoasit dizisini kodladığı gösterilmiştir. Pyrin, interlökin-1 β üretimi için gerekli olan hücre içi kompleksin bir parçasıdır. Bu sitokin mononükleer hücreler tarafından salgılanır ve inflamasyon ile sonuçlanan moleküler olayların basamaklarını tetikler. Mutasyona uğramış pyrin, sonuçta interlökin-1 β 'nin düzensiz ekspresyonu ile sonuçlanan reaksiyon serisine dahil olur. Sırayla, interlökin-1 β 'nin aşırı ekspresyonu, uygun olmayan nötrofil aktivasyonuna ve sistemik inflamasyonun kontrolsüz artmasına yol açar (Touitou ve ark 2001, Ben-Zvi ve ark 2011).

Otoinflamatuar bozukluklarda mortalitenin ana nedenlerinden biri kardiyovasküler olaylardır. Sistemik inflamasyon; doğal ateroskleroz sürecinin her aşamasında bulunur. Ayrıca aritmi eğilimli hastalarda (klinik veya subklinik yapısal kalp hastalığı olan) potansiyel eşiği düşürerek aritmileri tetiklemesi de olasıdır (Yalta ve Yalta 2018). Bu nedenle sistemik inflamasyonun kardiyovasküler etkileri pek çok çalışmanın konusu olmuş, yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilere, ileti bozukluklarına ve atılmış kardiyak otonomik disfonksiyona neden olabileceği gösterilmiştir (Rozenbaum ve ark 2002, Akçay ve ark 2009, Karaman ve ark 2012). Çeşitli inflamatuvar romatizmal hastalıklarda (romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus ve Behçet hastalığı gibi) klinik ve subklinik kardiyovasküler tutulum bildirilmiştir. (Seferovic ve ark 2006, Sarı ve ark 2008, Kaya 2010).

Günümüzde Ailevi Akdeniz Ateşi'nin klinik ve subklinik kardiyovasküler etkilenmesini göstermek için pek çok çalışma yapılmış ancak tam bir fikir birliğine varılamamıştır (Akçay ve ark 2009, Aslan ve ark 2013, Ahabap ve ark 2015).

Elektrokardiyogram (EKG) tanımlanmasından sonra en sık uygulanan kardiyovasküler tanı prosedürü ve temel bir klinik uygulama aracı haline gelmiştir (Kligfield ve ark 2007). Kardiyak kasın kasılması ve gevşemesi miyokardiyal hücrelerin depolarizasyon ve repolarizasyonu ile gerçekleşir. Bu depolarizasyon repolarizasyon

sırasındaki voltaj değişiklikleri EKG ile kaydedilir. Bu nedenle EKG atriyal ve ventriküler iletim bozuklukları ve aritmileri teşhis etmenin en doğru ve kolay yoludur. Herhangi bir derivasyonda kaydedilen dalga, kardiyak dokuda meydana gelen bozulmalardan ve çeşitli hastalıklardan etkilenebilir (Meek ve Morris 2002, Kligfield ve ark 2007). Bu amaçla miyokardiyal iletimdeki bozukluklar için QT dispersiyonu (QTd), QTc dispersiyonu (QTcd) ve atriyal ileti değişkenlikleri için P dispersiyonu (Pd) kullanılabilir (Castro-Torres ve ark 2015, Gonna ve ark 2014). Tp-e; T dalgasının tepe noktasından bitimine kadar olan aralık olarak ölçülür ve repolarizasyonun transmural dağılımına karşılık gelir. Tp-e ve Tp-e/QT'nin malign ventriküler aritmilerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Gupta ve ark 2008).

Çalışmamızda FMF tanılı çocuk hastalarımızın (n=87) elektrokardiyografik ölçümlerinde aynı sayıdaki sağlıklı kontrol grubuna göre kardiyak ileti sistemindeki değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır. Ventriküler repolarizasyon ve atriyal depolarizasyon parametreleri kardiyak ileti değişkenliklerini göstermede kullanılan parametrelerdir. Bu nedenle çalışmamızda FMF hastalarının elektrokardiyogramlarında (EKG); atriyal/ventriküler aritmi riski göstergesi olan Pd, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc ölçümleri incelenecektir. Ayrıca standart ekokardiyografi incelemeleri yapılarak kalp yapı ve fonksiyonları da değerlendirilecektir. Bu konu ile ilgili literatürde yeterli çalışma olmadığından çalışmamızın FMF tanılı çocukların kardiyak izleminde faydalı olacağı ve literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1 Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), periyodik ateş atakları ile karakterize ve bu ataklar esnasında peritonit, plörit, erizipel benzeri eritem, bir veya birden fazla eklem tutulumunun (artrit ve artralji) görüldüğü, otoinflamatuar seyri olan otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır (Küçük ve ark 2014, Seven 2016, Özdemir 2017).

2.1.2 Tarihçe

Hastalık ilk olarak 1908’de tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan, 16 yaşındaki Yahudi bir kız çocuğunda, olağan dışı tekrarlayan peritonit olarak tanımlanmıştır (Janeway ve Mosenthal 1908). Amerikalı araştırmacı Siegal tarafından ise, 1945’te 10 hastada daha aynı klinik bulguların gözlemlenmesi nedeniyle iyi huylu tekrarlayan peritonit olarak adlandırılmıştır (Siegal 1945). Reiman, 1948 yılında ilk kez “Periyodik hastalık” tanımlamasını kullanmıştır.

Türkiye’de ise ilk FMF hastası “Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu” adı ile 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından bir erişkinde tanımlanmıştır (Abrevaya Marmaralı 1945).

Catton ve Mamou, 1950’lilerin başında hastalığın ailevi kalıtım ile ilişkisini göstermiş ve 1956 yılında aynı yazarlar FMF’li hastalarda amiloid gelişebileceğini bildirmişlerdir (Mamou ve Cotton 1952, Ören ve Yalçınkaya 2003). Heller ve Sohar 1958’de hastalığın ailevi geçiş özelliğine, Akdeniz kökenli insanlarda yüksek prevalansına ve tekrarlayan ateşli dönemlere bağlı seyrine dayanarak, hastalığı Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever) olarak adlandırmışlardır (Heller ve ark 1958). Aynı yazarlar 1961 yılında hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir (Sohar ve ark 1961). Ülkemizden Özkan ve arkadaşları ve yurtdışından Goldfinger, 1972 yılında hastalık tarihinin önemli bir dönüm noktası olan kolşisin tedavisinin, atakların önlenmesinin yanı sıra amiloidozu önlemede de etkili olduğunu bildirmişlerdir (Özkan ve ark 1972, Goldfinger 1972).

Hastalıkla ilgili yapılan genetik çalışmalar sonucunda 1992 yılında FMF geninin 16. kromozom üzerinde olduğu gösterilmiştir (Pras ve ark 1992). Bir diğer önemli gelişme, 1997’de Uluslararası FMF Konsorsiyumu ve Fransız FMF Konsorsiyumu tarafından neredeyse eşzamanlı ancak birbirinden bağımsız olarak; FMF’den sorumlu

genin tam lokalizasyonu tespit edilmiş ve gene MEFV (MEditerranean FeVer) adı verilmiştir. MEditerranean FeVer geninin tanımlanması hastalığın anlaşılması ve tedavisinde önemli bir adım olmuştur. Bu genin kodladığı aminoasit sıralaması yapılmış, pyrin veya marenostirin olarak adlandırılan bir proteinin hastalık gelişiminde anahtar rolü olduğu ortaya konulmuştur (French FMF Consortium 1997, The International FMF Consortium 1997).

2.1.3 Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi dünya üzerinde 100.000'den fazla kişinin hayatını etkileyen, kalıtsal periyodik ateş sendromları arasında en sık görülen otoinflamatuvar bir hastalıktır (Fannesu ve ark 2009, Samedli 2013).

Yahudi, Ermeni, Türk ve Arap toplumlarında sık görülür. Sefarad Yahudi halkında (Aşkenazi olmayan) ve diğer üç etnik grupta görülme sıklığı 1/200 ile 1/1000 arasında değişmektedir (Onen 2006). Akdeniz kökenli bir hastalık olmasına rağmen, sadece bu toplumlarla sınırlı kalmamış, göçler nedeniyle diğer toplumlarında etkilenmesine neden olmuştur. En son yayınlanan raporlarda, İtalya ve Yunanistan gibi Avrupa ülkelerinde de görüldüğü bildirilmiştir (Fannesu ve ark 2009). Japon halkı gibi diğer etnik gruplarda da nadiren görüldüğü yayınlarla gösterilmiştir (Nakamura ve ark 2005).

Türkiye'de FMF'nin tahmini prevalansı 1/1000 ve tahmini taşıyıcılık oranı 1/5'dir. Ülkemiz de yapılan dağılım çalışmalarında bölgeler arası farklılıklar bulunmuştur. Bölgeler arası bu farkı çarpıcı bir şekilde gösteren verilerde; hastaların %94'ü ülkenin batı bölgesinde yaşıyor olmasına rağmen, %70'inin ailesel kökenleri İç Anadolu ve Karadeniz bölgesinin doğusu olarak bulunmuştur. Yani etkilenen popülasyonun Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok, genetik kökleri İç Anadolu (Sivas, Tokat, Kayseri), Batı Karadeniz (Kastamonu, Sinop), Doğu Karadeniz iç kesimleri (Gümüşhane, Bayburt), Doğu (Ağrı, Kars, Erzurum) ve Güneydoğu Anadolu'ya (Malatya) dayanan bireylerde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Hastalığın otozomal resesif geçişi de göz önünde bulundurulduğunda; akraba evliliğinin fazla olduğu bölgelerde ortaya çıkma riski yüksektir (Tunca ve ark 2005, Küçük ve ark 2014).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde akraba evliliği sıklığı %30-40 civarındadır. Türk FMF çalışma grubu tarafından yapılan çalışmanın sonuçları, hastalık insidansının her iki cinsiyette de neredeyse eşit olduğunu göstermiştir (E/K:1,2/1) (Tunca ve ark 2005, Özdemir 2017).

Seksen milyondan fazla nüfusu olan ülkemiz, dünyadaki tüm FMF vakalarının önemli bir kısmına sahiptir. Bu nedenle, daha etkili sağlık hizmetlerinin sürdürülebilmesi için daha doğru FMF verisine sahip olmak amacıyla daha çok çalışma yapılması esastır (Tunca ve ark 2005).

2.1.4 Genetik

Ailevi Akdeniz Ateşi geninin, 16'ncı kromozomun kısa kolunda (16p13.3) kodlandığı 1992 yılında tespit edilmiştir. Birbirinden bağımsız iki grup tarafından (Fransız FMF Konsorsiyumu ve uluslararası FMF Konsorsiyumu) klonlanmış ve MEFV (Mediterranean FeVer) geni olarak isimlendirilerek, 1997 yılında yayınlanmıştır (French FMF Consortium 1997, The International FMF Consortium 1997).

Mediterranean FeVer geninin oluşturduğu proteine Fransız Konsorsiyumu tarafından Latince "bizim deniz" anlamına gelen "marenostriin" uluslararası FMF Konsorsiyumu tarafından ise Yunanca "ateş" anlamına gelen "pyrin" adı verilmiştir.

Mediterranean FeVer geni, 10 kilobaz uzunluğunda olup, 10 ekzondan ve 3505 nükleotitten oluşmuştur ve hastalığa neden olan 781 aminoasitli pyrin/marenostriin proteinini kodlamaktadır (Çobankara ve Balkarli 2011, French FMF Consortium 1997, The International FMF Consortium 1997).

Günümüzde MEFV geninde hastalık ile ilgili pek çok mutasyon tespit edilmiştir. Ailevi Akdeniz Ateşi'nin yaygın olduğu topluluklarda (Ermeni, Arap, Yahudi ve Türklerde) genetik mutasyonların %85'i ekzon 10 ve ekzon 2'de kodlanmıştır. Ekzon 10, dört ana mutasyon (M694V, V726A, M680I, M694I) kodlarken, ekzon 2 tek mutasyon içerir (E148Q). Mediterranean fever geni vasıtasıyla kodlanan pyrin/marenostriin, lökositler üzerinde otheregülatör etkisi göstererek inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynar (Dündar ve ark 2011).

Ülkemizde de Yılmaz ve arkadaşları (2001) tarafından yapılan çalışmada, Türk toplumunda en sık görülen beş mutasyonun M694V (%51,55), M680I (%9,22), E148Q (%3,55), V726A (%2,88), M694I (%0,44) olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada taşıyıcılık oranının %20 olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan başka bir kohort çalışmasında; 3 yıllık takipte 2967 hasta değerlendirilmiş ve en sık görülen mutasyonların M694V, E148Q, M680I ve V726A olduğunu bulunmuştur. Aynı çalışmada 1023 hastada (%49,5) mutasyon bulunamamış ve bu yüksek oran bilinmeyen nadir mutasyonların varlığına bağlanmıştır (Dündar ve ark 2011).

2.1.5 Etyopatogenez

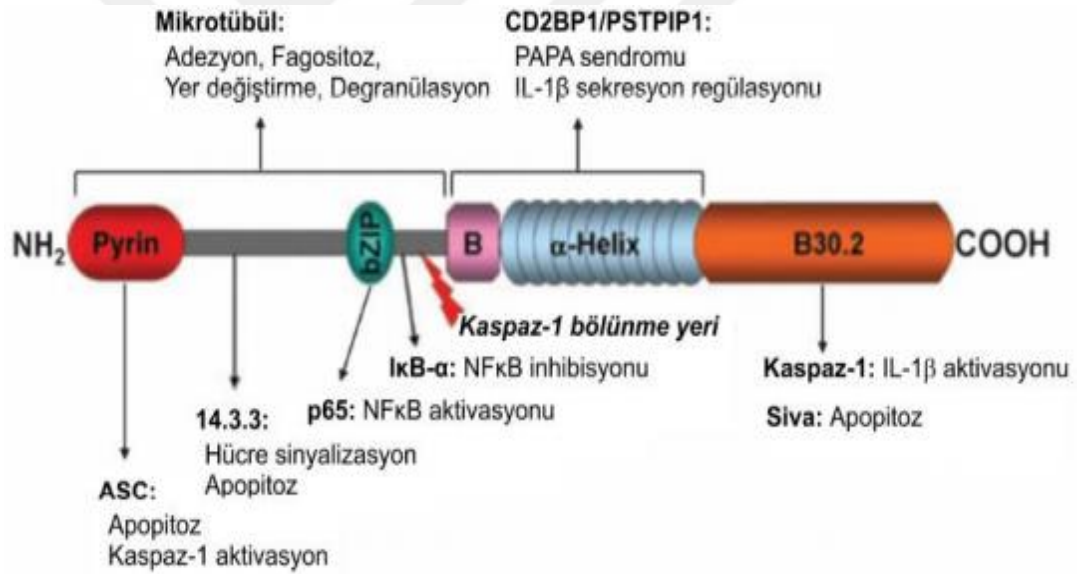
Hastalığın dünyanın yalnızca belirli bölgelerinde ve belirli popülasyonlarda görülmesi nedeniyle, etyopatogeneze yönelik çalışmalar yeterli değildir. Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilgili son 20 yılda önemli gelişmeler olmasına ve hastalığın sorumlu geninin tanımlanmasına rağmen, FMF etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bu konuda değişik hipotezler öne sürülmüştür. Hastalık ile ilgili ortaya konan başlıca patofizyolojik hipotezler mutant MEFV gen ürünü olan pyrinin (marenostirin) bozulmuş fonksiyonu, lipokortin yetersizliği, katekolaminlerin depolanma ve salıverilmesinde dengesizlik, C5a inhibitör protein eksikliğidir (Aderka ve ark 1982, Matzner and Brzezinski 1984, Shohat ve ark 1989, French FMF Consortium 1997). Fiziksel ve emosyonel stres, menstürasyon, enfeksiyonların ve yüksek yağlı diyetin de ataklarda rolü olduğu düşünülmektedir (Seven 2016).

2.1.5.1 Bozulmuş Pyrin (Marenostirin) Sentezi

Ailevi Akdeniz Ateşi'ne neden olan genin (MEFV) sentezlediği pyrin proteininin patogeneze rol oynadığı düşünülmektedir. Pyrin apoptoz, inflamasyon ve sitokin salınımını düzenlenmesine katılır ve polimorfonükleer hücrelerde inflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan bir protein olarak kabul edilir. Pek çok hastalık da olduğu gibi mutasyona uğramış genin proteini, fonksiyonunu yapamaz (Strokach ve ark 2018). Ailevi Akdeniz Ateşi'nde de ataklar, pyrinin görevini yapamamasına ve proteininin bozulmuş fonksiyonuna bağlı olarak stres durumunda inflamasyonu inhibe edememesine bağlanmıştır (French FMF Consortium 1997, Güz ve ark 2009, Seven 2016). Eklemlerde oluşan minör travmalar ve stres durumunda sitokinlere bağlı inflamatuvar yanıt gelişir. Normal pyrin varlığında inhibe edilebilen bu yanıtın, mutasyona uğramış pyrin tarafından kontrol edilemediği düşünülmektedir (Pras 1998, Öz 2010). Ailevi Akdeniz Ateşi'nde inflamasyon ataklarının periyodik olarak gelişmesi proteinin normal koşullarda görevini yerine getirebilirken stres durumunda yerine getirememesine bağlanmaktadır. Diğer periyodik ataklarla seyir gösteren hastalıklarda da bu mekanizma görülmektedir. Hastalarda bulguların ortaya çıkması, bazı çevresel faktörlerin proteinde değişikliklere neden olması veya zaten hassas olan dengeyi bozmasına bağlıdır (The French FMF Consortium 1997, Öz 2010).

Mediterranean Fever gen ürünü olan pyrin, 781 aminoasitten oluşan, 86 kilodaltonluk (kDa) arjinin ve lizin aminoasitlerince zengin bir proteindir (Pras ve ark

1998). Pysin proteini dört fonksiyonel bölge içermektedir: Amino ucu “PYRIN” bölgesi (PAD, PyD veya DAPIN), “B box zinc finger” bölgesi (BBZF), “Coiled coil” bölgesi (CC), “Karboksi” (C) ucu B30.2 bölgesidir (Mansfield ve ark 2001). Bu proteinin 92 aminoasit içeren ve “pyrin parçası” (pyD) olarak adlandırılan bölümünün protein fonksiyonlarını yerine getirmesinde aracı olduğu ve FMF ataklarında önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Pysin proteini apoptoz ile ilişkili speck benzeri proteine (Apoptosis-associated speck-like protein; ASC) pyrin parçası ile bağlanır. Pysin ASC ile etkileşimi sonucunda interlökin-1 beta (IL-1 β) yapımı durur ve normal apoptoz gerçekleşir. Ailevi Akdeniz Ateşi’nde bulunan mutasyonlar sonucu pyrinin ortaya çıkışı azalmakta ve ASC ile ilişkisi bozulmaktadır. Bunun sonucunda inflamasyonun en önemli sitokinlerinden olan IL-1 β ’nin yapımı uyarılmakta ve apoptozis baskılanmaktadır (Waite ve ark 2009, Öz 2010). Pysin protein yapısı Şekil 2.1 de gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Pysin proteininin yapısı ve fonksiyonu (Chae ve ark 2009)

2.1.5.2 Lipokortin Bozukluğu

Hastalığın etyopatogenezi ile ilgili diğer bir hipotezde Shohat ve arkadaşları tarafından 1989 yılında ortaya konmuştur. Ailevi Akdeniz Ateşi’nin lipokortin proteinlerinden birinin eksikliğinden kaynaklanan konjenital bir hastalık olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır.

Lipokortin protein ailesinin prostaglandinler ve lökotrienlerin ortak öncülü olan

araşidonik asitlerinin salınmasını inhibe ederek güçlü iltihap araçlarının biyosentezini kontrol ettiği düşünülmektedir. Araşidonik asit oluşabilmesi için fosfolipitlerin, fosfolipaz A2 enzimi tarafından hidrolize edilmesi gerekir. Lipokortin bu yolda etkilidir ve fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder (Chang ve ark 1987). Fosfolipaz A2 kalsiyum varlığında siklik AMP tarafından aktive edildiğinden, hücre içi siklik AMP'yi artıracak herhangi bir sinyal (stres, egzersiz, adrenalin ve kortizol düzeylerinde artış gibi) fosfolipaz A2 aktivitesini artıracaktır (Chang ve ark 1987, Shohat ve ark 1989),

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde lipokortin protein eksikliğinin ataklar sırasında inflamasyonu (ağrı, ateş) ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Hastalık seyri sırasında adenilat siklaz (ATP'den cAMP sentezini sağlayan enzim) aktivitesini arttıran; katekolamin salınımında artış, egzersiz, stres gibi durumlarda lipokortin eksikliğe bağlı inhibisyon mekanizmasının bozulması hipotezin temelini oluşturur (Shohat ve ark 1989, Seven 2016).

2.1.5.3 Katekolamin Metabolizma Bozukluğu

Emosyonel stresin FMF ataklarını arttırması nedeniyle, etyopatogenezin katekolamin metabolizma bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Barakat ve arkadaşları (1989) FMF'li hastaların katekolamin metabolizmasında kalıtsal hasar olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu amaçla semptomimetik etkili bir ajan olan metaraminol infüzyonu ile katekolamin deşarjı oluşturmuşlardır. İnfüzyon sonrasında FMF hastalarında hafif şiddette atak benzeri semptomların görüldüğü, ancak sağlıklı kontrol grubunda hiçbir semptom ortaya çıkmadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu semptomların kolşisin sonrasında gerilediği aynı çalışmada gösterilmiştir.

2.1.5.4 C5a İnhibitör Proteinin Yetersizliği

Günümüzde en fazla kabul gören teori; C5a inhibitör aktivitesinin yetersizliğidir. C5a nötrofillerin kemotaksini sağlayan bir kompleman proteindir. Sağlıklı bireylerin sinovyal ve peritoneal sıvılarında C5a'yı inhibe eden bir protein bulunur. Bu protein, çeşitli nedenlerle aktive olan C5a'yı inhibe ederek inflamasyonun kontrolünde görev almaktadır. Eksikliği durumunda ise seröz zarlarda inflamasyon ortaya çıkar (Matzner and Brzezinski 1984). Matzner ve arkadaşları (1990) yapmış oldukları çalışmada, sağlıklı bireylerin periton sıvıları ile FMF hastalarınınkini karşılaştırmış, hasta grubun periton sıvısında %1'den daha az C5a inhibitör aktivitesi saptamışlardır.

Aynı ekibin sonraki yıllarda yaptığı başka bir çalışmada pyrin proteininin, C5a/IL-8 inhibitör proteininin biyosentezini aktive ettiği düşüncesi ortaya atıldı. Bundan yola çıkarak, MEFV mutasyonu olan bireylerde yeterli C5a inhibitör aktivitesi olmadığından, açığa çıkan kemotaktik faktörlerin inhibe edilemediği gösterilmiştir. Bu nedenle sağlıklı kişilerde serozal ve sinovyal sıvılarda meydana gelen bir proinflatuvar uyarının kontrolü sağlanırken, mutasyon taşıyanlarda atakların görüldüğü öne sürülmüştür (Matzner ve ark 2000).

2.1.5.5 Diğer Hipotezler

Ailevi Akdeniz Ateşinde kemokinler ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmış ve bu amaçla serum makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa (MIP-1 alfa) seviyeleri ölçülmüştür. Akut atak döneminde hastaların serum MIP-1 alfa düzeyleri ile atak dışı ve sağlıklı kontrollerle kıyaslanmış ve atak döneminde anlamlı olarak yüksek ölçülmüştür (Dizdar ve ark 2007).

Sitokin düzeyleri ile hastalık arasındaki ilişki açık değildir. Baykal ve arkadaşlarının (2003) yaptığı çalışmada FMF hastalarında IL-6, TNF- α ve sIL-2r (interlökin-2 reseptörü) özellikle atak döneminde artmış bulunmuş, atak dışı dönemde ve sağlıklı kontrollerde normal saptanmıştır.

2.1.6 Klinik Bulgular

Ailevi Akdeniz Ateşi; ateş, peritonit, sinovit, plörit ve nadiren perikardit de dahil olmak üzere kendini sınırlayan, kısa süreli ve tekrarlayan inflamasyon atakları ile karakterize bir hastalıktır. Semptomlar ve atakların şiddeti, etkilenen bireyler arasında, hatta bazen aynı ailenin üyeleri arasında farklılık gösterir (Shohat ve ark 2011). Ataklar çoğunlukla 12-72 saat içine kendini sınırlar ve ataklar arasındaki süre değişkenlik gösterir (1 haftadan birkaç yıla kadar). Atakların öngörülmesi zordur. Ancak birçok hasta fiziksel, duygusal ve psikojenik şikayetlerin görüldüğü ortalama 20 saat süren prodromal dönem bildirmiştir (Lidar ve ark 2006, Fonnesu ve ark 2009). Hastalık genellikle yaşamın ilk yirmi yılında ortaya çıkar. Yaşamın ilk yılındaki insidansı belirlemek zordur, nadiren de kırk yaşından sonra başlar. Yaş ilerledikçe, atakların sıklığı ve şiddeti genellikle azalır (Sohar ve ark 1967, Çobankara ve Balkarli 2011).

Hastalık atakları birçoğu hala bilinmeyen pek çok faktör tarafından tetiklenebilir. Soğuk algınlığı, lipit açısından zengin beslenme, ağır egzersiz, cerrahi operasyonlar, enfeksiyon, duygusal stres ve adet döngüsü bilinen faktörler arasındadır (Ben-Chetrit ve

Ben-Chetrit 2001, Fonnesu ve ark 2009).

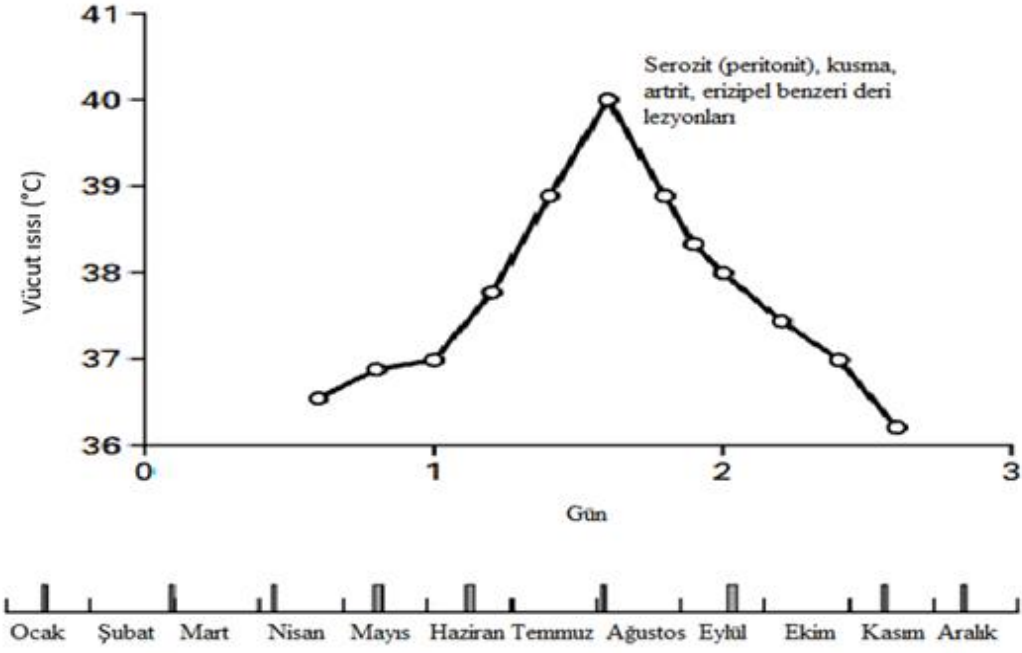
Ülkemizde FMF'li hastaların epizodik özelliklerini gösteren çok merkezli bir çalışmada, hastaların klinik özellikleri; peritonit (%93,7), ateş (%92,5), artrit (%47,4), plörit (%31,2), miyalji (%39,6) ve erizipel benzeri döküntü (%20,9) şeklinde bildirilmiştir (Tunca ve ark 2005). Amiloidin böbreklerde birikmesi ve böbrek yetmezliğine neden olması FMF'in en ciddi komplikasyonudur. Prognozu belirlemede en önemli faktördür (Heller ve ark 1961).

Yapılan gözlemlere göre hastalık iki fenotipte sınıflandırmıştır. Ailevi Akdeniz Ateşi Fenotip 1'de; klasik ataklarda görülen ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı gibi semptomlar mevcuttur. Ailevi Akdeniz Ateşi Fenotip 2'de ise ateş ve karın ağrısı gibi hastalığa özgü semptomlar görülmeden amiloid nefropatisi gelişir (Shohat ve Halpern 2011). Genetik analiz, Fenotip 2'nin klinik teşhisini bir dereceye kadar güçlendirse de mutasyonu olmayan önemli sayıda FMF hastası varken asemptomatik bu hastaların tanısı gecikebilmektedir (Tunca ve ark 2002). Tunca ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmada 9 hastaya Fenotip 2 tanısı (%0,3) konulmuş ve bu hastaların ancak 4'ü genotiplendirilebilmiştir (Tunca ve ark 2005).

2.1.6.1 Ateş

Ateş hastalığın en tipik bulgularından biridir. Hafif ateşten, 38-40 °C'ye kadar değişebilen titremeye yükselen ateş paterni vardır. Neredeyse her zaman atağa eşlik eder. Çoğunlukla diğer klinik bulgularla birlikte görülmesine rağmen, nadiren tek semptom olabilir. Vücut ısısı genellikle 12 saat ile 3 gün arasında yüksek kalabilir. Tedavi alan hastalarda, atak sırasında ateş yüksek seviyelere ulaşmayabilir (Ben-Chetrit 1998, Kasapçopur ve Arısoy 2006, Çobankara 2011).

Şekil 2.2 de hastanede yatan bir FMF hastasında atak sırasındaki vücut ısısını ve ateşli atağa eşlik eden semptomlar gösterilmiştir. Eğrinin altındaki çubuk grafik, hastanın bir yıl içinde geçirdiği atakların sayısını, meydana gelme zamanını ve yaklaşık sürelerini göstermektedir (Drenth ve Van Der Meer 2003).



Şekil 2.2 Ailesel Akdeniz Ateşi olan bir hastada ateş paterni ve ilişkili klinik bulgular (Drenth ve Van Der Meer 2003)

2.1.6.2 Karın Ağrısı

Karın ağrısı hastaların %95'inde görülür. Klinik ve patolojik bulgular jeneralize akut peritonit tanısı ile uyumludur. Hafif bir distansiyonun yanı sıra ciddi bir peritonit tablosu olabilir. Lokalize kalabilir ancak genellikle bir bölgede başlayıp tüm batına yayılır. Fizik muayene sırasında distansiyon, rebound ve bağırsak seslerinde azalma gözlemlenebilir. Bazı hastalarda kabızlık görülürken, çocuklarda ishal daha yaygındır. Direk grafide hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Karın ağrısı genellikle ateşten birkaç saat önce ani başlar ve vücut ısısı normale döndükten sonra 1-2 gün devam eder (Ben-Chetrit 1998, Onen 2006).

Ailevi Akdeniz Ateşi atakları intraperitoneal adezyonlar ve fibrotik bantlara neden olabilir. Posterior periton FMF epizodlarından nadiren etkilenir ve renal kolik, akut pelvik inflamatuvar hastalık ile karıştırılabilir. Ailevi Akdeniz Ateşi'nde abdominal ataklar akut batın tablosu ile karıştırılabileceğinden apendektomi ve laparotomi gerekebilir (Livneh ve ark 1996, Çobankara ve Kiraz 2000, Tunca ve ark 2005). Karın ağrısı ataklarının akut batının diğer nedenlerinden ayrımı önemlidir. Diğer nedenlerden kaynaklanan karın ağrısı giderek kötüleşirken, FMF atakları kendiliğinden düzeler ve opere olan hastalarda ağrı tekrarlar. Türkiye FMF çalışma grubunun verilerine göre FMF

hastalarında abdominal operasyon insidansı artmış ve apendektomi, kolesistektomi oranları sırasıyla %19 ve %1,6 olarak bildirilmiştir (Tunca ve ark 2005). Bazı klinisyenler acil operasyon gereksinimini ve yanlış tanı riskini önleyebilmesi gerekçesiyle elektif laparoskopik apendektominin güvenli olduğunu savunmaktadırlar (Reissman 1994).

2.1.6.3 Göğüs Ağrısı

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının %40'lık bir bölümü göğüs ağrısından şikâyet etmektedir ve nedeni genellikle plevral/perikardiyal zarların inflamasyonudur (Shoar ve ark 1967, Seven 2016).

Hastalığın plevral tutulumu, tek taraflı, akut başlangıçlı, hızlı rezolüsyonlu olur ve ne zaman tekrarlayacağı belli değildir. Tutulan plevra tarafında ağrı inspirasyon ile birlikte artar, solunum sesleri o tarafta azalır ve geçici bir plörezi gelişebilir. Akciğer grafilerinde, kostafrenik açıda minimal efüzyon ve nadiren atelektazik alanlar saptanabilmektedir. Eksüda tipindeki plevral sıvı atak kaybolduktan 48 saat içinde kaybolur ve sekel bırakmaz. Göğüs bölgesindeki ağrı bazı hastalarda karına doğru yayılabilir (Çobankara ve Balkarlı 2011, Seven 2016).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının %0,5'inde tekrarlayan perikardit atakları görülür ve retrosternal ağrıya ve elektrokardiyografide ST segment anormalliğine neden olur. Klinikte tesadüfen saptanan minimal perikardiyal efüzyon olabileceği gibi nadiren perikardiyal tamponad gelişen hastalarda bildirilmiştir (Kees ve ark 1997, Ben-cherit 1998, Seven 2016).

2.1.6.4 Artrit/Artralji

Eklem bulguları FMF de sık görülen semptomlardan birisidir ve yapılan çalışmalarda %75 oranında bildirilmiştir. Bunlarında üçte birinde başvuru şikâyeti olarak ortaya çıkmıştır (Sohar ve ark 1967). Kuzey Afrika kökenli Yahudilerde eklem tutumu daha sık ve şiddetli görülürken, İsrail Yahudileri, Türklerde ve Ermenilerde daha az sıklıkla görülmektedir (Pras ve ark 1998, Öz 2010). Çocukluk yıllarında hastalığın tek semptomu olarak görülebilir. Genellikle ilk 24 saat içinde yüksek ateş eşlik eder. Çoğunlukla alt ekstremitelerin büyük eklemleri etkilenir. Üst ekstremitelerin büyük eklemlerinde de nadiren monoartrit görülebilir (Sohar ve ark 1967, Majeed ve ark 1989). Artrit atakları hafif travma ve egzersizle tetiklenebilir. Şikâyetler 24-48 saat içinde zirve yapar ve hızla geriler. Ataklar bazen 1-4 haftaya kadar sürebilir. Tutulan eklem oldukça

ağrılıdır ve aynı eklemden hareket kısıtlılığı mevcuttur. Şiddetli ağrı ve hareket kısıtlılığı olmasına rağmen, artrit kliniğinin diğer semptomları olan kızarıklık ve şişlik beklenenden daha azdır. Sinovyal sıvıda bol lökosit görülmesine karşın sterildir. Akut atak sırasında direk grafilerde bulgu yoktur (Fonnesu ve ark 2009, Çobankara ve Balkarlı 2011). Genelde tutulan eklemlerde tam iyileşme görülür. Ancak nadiren (%5) kronikleşen (bir aydan uzun süren) vakalar bildirilmiştir. Kronik artritlerde eklem hasarı geri dönüşümsüz düzeylere ulaşır deformitelere neden olabilir. En sık görülen eklemler ise kalça ve diz eklemdir (Sneh 1977). Kronik efüzyon kolşisin tedavisine iyi yanıt verdiği için erken tanısı önemlidir. Ancak dirençli vakalarda Yttrium-90 enjeksiyonu ile kimyasal sinovektomi veya cerrahi olarak sinovektomi uygulanması gerekebilir (Salai ve ark 1997).

2.1.6.5 Kas Ağrısı

Febril miyalji ilk defa iki Ermeni hastasında 1974 yılında tanımlanmıştır (Schwabe ve ark 1974). Febril miyalji sendromunun klinik özellikleri daha sonraki yıllarda tariflenmiştir. Ciddi kuvvet kaybına neden olan kas ağrısı ve buna eşlik eden uzun süreli, hafif (38,5 °C çıkabilen) ateş, periton irritasyonu olmaksızın karın ağrısı görülür. Laboratuvarında artmış eritrosit sedimentasyon hızı, lökositoz ve hiperglobulinemi eşlik ederken, kreatinin kinaz düzeyi normaldir. Febril miyalji atakları 6 haftaya kadar sürebilir (Langevitz ve ark 1994, Ertekin 2005). Elektromyografide (EMG) ve kas biyopsisinde patolojik bulgu görülmez. Kolşisine de cevap vermez. Prednizolon tedavisine hızlı yanıt verir. Febril miyalji sendromu görülen hastaların çoğunluğu çocuktur (Langevitz 1994, Öz 2010).

2.1.6.6 Cilt Bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşinde “erizipel benzeri eritem” olarak adlandırılan hastalığa özgü bir çeşit deri tutulumu mevcuttur. Alt ekstremitenin distalinde kırmızı, sıcak, deriden hafif kabarık eritem şeklindeki lezyonlardır, görünümü selülit benzer. Sıklıkla ayak bileği ve ayak sırtında görülür (Yalçınkaya 2020). Erizipel benzeri eritemin ayak bileğindeki görüntüsü Şekil 2.2 de gösterilmiştir.



Şekil 2.3 Erişipel benzeri eritem (Kasapoğlu 2015)

Fazla ayakta kalmakla uyarılıp ortaya çıkan lezyonlardır, genellikle artrite eşlik eder. Uzun yoldan otobüsle gelmiş hastalarda sık görüldüğü için “otobüs lezyonu” olarak da tanımlanır. Genellikle tek taraflıdır, 2-3 gün içinde kendiliğinden kaybolur (Ben-cherit ve Levy 1998, Yalçınkaya 2020). Bunun dışında ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum da FMF’de görülebilen mukokütanöz lezyonlardır. Yüz, gövde ve ekstremitelerde çok sayıda eritem de ortaya çıkabilir (Majeed ve ark 1990).

2.1.6.7 Vaskülit

Çocukluk çağının en sık vaskülitisi olan Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve Poliarteritis nodosa (PAN) gibi vaskülitlerin FMF’li hastalarda, normal topluma oranla 5-7 kat daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Özdoğan ve arkadaşları (1997) yaptığı çalışmada FMF ile birlikte HSP sıklığını %7,2 ve PAN sıklığını ise %0,8 olarak bildirmişlerdir. Vaskülitin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İmmün kompleks mekanizması, savunulan görüşlerin en kuvvetlisidir. Bu hastaların %50’sinde dolaşan immün kompleksler, kompleman tüketimi ve artmış immunglobulin düzeyleri gösterilmiştir. Cilt ve böbrek biyopsi örneklerinde immunglobulinler ve C3’ün gösterilmesi bu hipotezi destekler (Özdoğan 1997, Özdemir 2017). Henoch-Schönlein purpurası ile başvuran çocuklarda beklenenden çok daha fazla gizli FMF vakaları tespit edildiğinden böbrek komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır (Gershoni-Baruch ve ark 2003).

Doğu Akdeniz’de çalışan çocuk doktorları, FMF’in sadece artrit ataklarıyla ortaya

çıkabileceğinin farkında olmalı ve akut romatizmal ateşin (ARA) ayırıcı tanısında FMF’i düşünmelidir. Romatizmal kalp hastalığı, streptokokal boğaz enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkan inflamatuvar bir hastalık olan ARA’nın önemli bir sekelidir. Akut romatizmal ateş patogeneğinde genetik faktörlerin rolü net olarak bilinmemektedir. Ancak ailevi yatkınlık uzun süredir araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar, ARA gelişen çocukların streptokokal faringeal enfeksiyonlardan sonra abartılı bir antikor yanıtı geliştirdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmalar, ARA hastalarının streptokok enfeksiyonlarına karşı oluşan anormal yanıtın genetik olarak programlanabileceğini göstermiştir (Veasy ve Hill 1997).

Tekin ve arkadaşlarının (1999) yaptığı bir çalışmada, FMF’li hastalarda ARA prevalansı, Türkiye’de bildirilen normal popülasyondan (%0,65) daha yüksek bulunmuştur. Tunca ve arkadaşlarının (2005) yaptığı başka bir erişkin çalışmada ise FMF’li hastalarda ARA prevalansını %4,9 olarak bildirmişlerdir. Akut romatizmal ateşe yatkınlık daha çok multifaktöriyel veya poligenik olsada, 2002 yılında yapılan bir çalışma romatizmal kardit veya romatizmal kalp hastalığı olan hastalarda MEFV mutasyonunun sıklığının normal popülasyonun tahmin edilen sıklığından 4 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (Tutar ve ark 2002).

2.1.6.8 Nadir Tutulumlar

Skrotal tutulum; FMF hastalarında nadir görülen klinik durumlardandır. Çocuk ve genç hastalarda daha sık görülür. Tunika vajinalisin inflamasyonu sonucu gelişen skrotal ödem, ağrı ve şişlik görülür. Genellikle 12–24 saatte sekel bırakmaksızın kendiliğinden iyileşmesine rağmen nadiren komplikasyon olarak hidrosel, adezyon, torsiyon ve nekroz gelişip orşiektomiye giden vakalar bildirilmiştir (Lineh 1994, Özdemir 2017).

Splenomegali %30-40 hastada görülen, amiloidoz olmadan da gelişebilen bir bulgudur. Hepatomegali ise amiloidozla ilişkisi yüksektir (Ben-Cherit 1998, Çobankara ve Balkarlı 2011).

Ailevi Akdeniz Ateşi olan çocuklarda nörolojik tutulum nispeten nadirdir ve literatürde az tanımlanmıştır. Baş ağrısı ataklara eşlik eden semptom olarak sıkça görülmesine rağmen, menenjit ve konvülsiyonlar nadirdir (Gealia ve Zamir 1993).

2.1.7 Ailevi Akdeniz Ateşi’nin Laboratuvar Bulguları

Hastalıkla ilgili tüm gelişmelere rağmen kesin tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalık atakları sırasında akut faz reaktalarında; C-reaktif protein

(CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serum amiloid A (SAA), fibrinojen değerlerinde ve beyaz küre sayısında artış görülmekte, atak düzeldikten sonra bu değerler normal sınırlara dönmektedir. Fakat hastaların %30'unda atak sonrasında da akut faz göstergelerinin en az birinin yüksek kalabileceği gösterilmiştir. Özellikle SAA'nın ataklar arasında da yüksek kalmasından dolayı subklinik inflamasyonu tespit etmek için iyi bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Akut faz göstergelerinden hiç birisi FMF ataklarını tanımlamak ve amiloidoz gelişimini öngörmek için özgül değildir (Bakkaloğlu 2003, Yalçınkaya 2020). Geçici proteinüri ve hematüri görülebilir (Korkmaz ve ark 2002).

Serum amiloid A, proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle interlökin 6 ekspresyonu) regülasyonu altında büyük ölçüde hepatositler tarafından sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Serum amiloid A'nın kronik olarak yüksek plazma konsantrasyonu, amiloidin tam olarak anlaşılmayan mekanizmalarla çapraz β -yaprak fibril birikintilerinde toplanmasına neden olur. Bu fibrillerin hücre dışı birikimi ile sekonder amiloidoz gelişir. Bu nedenle sekonder amiloidoz, uzun süredir devam eden inflamatuvar hastalığın bir sonucu olarak düşünülebilir. Hedefe yönelik anti-inflamatuvar tedavi, amiloid birikimini ve böbrek hasarını önleyerek dolaşımdaki SAA seviyelerinin normalleşmesini destekler (Westermarck ve ark 2015, Papa ve Lachmann 2018).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin akut alevlenme dönemlerinde interlökin 1 (IL-1), interlökin-2 reseptörü (IL-2r), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) seviyelerinde yükselme görülmüştür (Baykal ve ark 2003). Yapılan çalışmalarda bu sitokinler atak döneminde yüksek bulunurken, IL-6'nın ataksız dönemde de kontrol grubundan yüksek olduğu ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (Celkan ve ark 2005). Erken ve arkadaşları (1996) ise, FMF'de sitokinlerin rolünü değerlendirmek için hastaların atak sırasında ve atak dışı dönemlerinde serum çözümler interlökin-2 reseptörü (sIL-2R) konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. Buna göre atak dönemlerinde sIL2R düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve FMF'de sIL-2R'in aktivite kriteri olabileceği ileri sürülmüştür.

2.1.8 Ailevi Akdeniz Ateşi'nin Tanı Kriterleri

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin laboratuvar bulgularının hastalığa özgü olmaması nedeniyle tanı, klinik bulgular ve izleme konur. Kısa süren ateşli serozit atağı olan bir hastada FMF tanısı düşünmek için en az üç kez tipik atak geçirmiş olması gerekir. Tanının erken konması ve tedavinin kısa sürede başlanması hastalığın en yıkıcı komplikasyonu olan amiloidoz gelişimini önleme açısından önemlidir (Yalçınkaya 2020).

Hastalık bulgularının nonspesifik olması ve başka hastalıklarda da görülebilmesi tanı koymayı zorlaştırmaktadır. Günümüzde de tanıda klinik, aile öyküsü ve moleküler tarama testleri birlikte kullanılmaktadır. Bu amaçla çalışmalar yapılmış; FMF hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede daha yaygın olduğu gözlemlenen bulgularla majör, minör ve destekleyici kriterler oluşturulmuştur (Livneh ve ark 1997, Sohar ve ark 1997). İki ayrı grup tarafından 1997 yılında tanımlanan Tel hashomer ve Livneh kriterleri günümüzde halen kabul görmektedir. Bu kriterler Tablo 2.1 ve 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1 Tel Hashomer kriterleri (Sohar ve ark 1997)

Majör kriterler

-
- 1-Tekrarlayan ateş atakları ile beraber peritonit, sinovit ve plörit
 - 2-Predispoze atak olmadan AA tipi amiloidoz olması
 - 3-Kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör kriterler

-
- 1-Tekrarlayan ateş atakları
 - 2-Erizipel benzeri eritemin varlığı
 - 3-Birinci derecede akrabada FMF öyküsü

Kesin tanı: 2 major veya 1 major+2 minor kriter

Muhtemel tanı: 1 major+1 minor kriter

Tablo 2.2 Livneh kriterleri (Livneh ve ark, 1997)

Majör kriterler	Minör kriterler
1-Peritonit (genereelize)	1. İnkomples göğüs ağrısı atakları
2- Plörit (tek taraflı) veya perikardit	2. İnkomples artrit atakları
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	3. Egzersizle bacak ağrısı
4. Tek başına ateş	4. Kolşisine iyi yanıt
5. İnkomples abdominal ataklar	
Destekleyici ölçütler	
1. Ailede FMF öyküsü	
2. Etnik köken	
3. Atakların 20 yaşından önce başlaması	
4. Ağır veya yatak istirahati gerektiren atak	
5. Atağın kendiliğinden geçmesi	
6. Ataklar arası bulgusuz dönem	
7. Ailede akraba evliliği olması öyküsü	
8. Lökosit, ESR, SAA, fibrinojen artışı	
9. Aralıklı proteinüri, hematüri	
10. Apendektomi veya tanısız laparotomi	

Kesin tanı; 1 major kriter veya en az 2 minör kriter veya 1 minör 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesi

ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı, FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, SAA: Serum amiloid A,

Tel Hashomer ve Livneh kriterleri esas olarak yetişkinler için önerilmiştir. Ancak çocuklarda bazı klinik özellikler farklılık gösterebilmektedir. Bundan yola çıkarak Yalçınkaya ve arkadaşları 2009 yılında Tel Hashomer kriterlerinin çocuklarda doğruluğunu sorgulayan bir çalışma yapmış ve Türk FMF Pediatrik kriterlerini tanımlamışlardır. Bu kriterin duyarlılığı %86,5 ve özgüllüğü %93,5 olarak bildirilmiştir (Yalçınkaya ve ark 2009).

Tablo 2.3 Türk FMF pediatrik kriterleri (Yalçinkaya ve ark 2009)

Kriter	Açıklama
Ateş	6-72 saat süren 3 veya daha fazla atak Vücut ısısı aksiller >38 °C üstünde
Karın ağrısı	6-72 saat süren 3 veya daha fazla atak
Göğüs ağrısı	6-72 saat süren 3 veya daha fazla atak
Artrit	6-72 saat süren 3 veya daha fazla atak, oligoartrit
Ailede FMF öyküsü	

5 kriterden 2 ve üstü kriter varlığında FMF tanısı için duyarlılık%86,5, özgüllük %93,6

FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi

Klasik semptomlarla başvuran hastalarda tanı koymak kolay olsa da klinik şüphe duyulan vakalarda genetik mutasyonların saptanması önemlidir. Yapılan çalışmalarda tanı kriterleriyle klinik değerlendirme yapılırken, genetik değerlendirmenin de duyarlılığı arttırdığı bulunmuştur (Booty ve ark 2009, Seven 2016).

Ailevi Akdeniz Ateşi otozomal resesif (OR) kalıtılmasına rağmen, bilinmeyen diğer genetik varyantlar ve çevresel faktörler tarafından modüle edilen değişken bir genetik aktarımı olduğu düşünülmektedir (Kallinich ve ark 2017). Homozigot mutasyon; aynı alelin hem anneden hem de babadan geçtiği, heterozigot mutasyonlar; ekzon bölgesinin yalnızca bir bölgesinde meydana gelen mutasyonlardır. Bileşik (compound) heterozigot mutasyonlar ise farklı ekzon bölgesinde iki veya daha fazla FMF gen mutasyonunun varlığı olarak tanımlanmıştır. MEditerrian FeVer geni mutasyonlarının spesifik olmayan bir şekilde artmış inflamatuvar tepkiye yol açtığı ve hastalığın etyopatogenezinde gelişen bazı inflamatuvar koşullarda rol oynadığını gösterilmiştir. Heterozigot MEFV mutasyonları olan asemptomatik bireylerde yüksek seviyelerde akut faz reaktanları ölçülmüş ve bu tür bireylerde asemptomatik fazda bile inflamasyon gözlenmiştir (Pras ve ark 1997, Koşan ve ark 2013).

2.1.9 Ayırıcı Tanı

Hastalığın atak sırasındaki farklı sistemleri etkileyen semptomları nedeniyle pek çok hastalıkla ayırıcı tanıya girmektedir. Ateş, karın ağrısı, karında hassasiyet, kabızlık/ishal hastaların “akut batın” tanısı almasına ve bir kısmının opere edilmesine neden olmaktadır. Bu nedenle FMF hastalarının büyük çoğunluğunda apendektomi öyküsü vardır ve sorgulanması gerekmektedir (Çobankara ve Kiraz 2000, Tunca ve ark 2005).

Eklem tutulumu olan hastalar akut eklem romatizması tanısı almakta eklem bulgularının tekrarlaması durumunda jüvenil romatoid artrit düşünülmektedir (Yalçınkaya 2020).

Hastalığın ayırıcı tanısında yukarıdaki liste uzatılabileceği gibi herediter tekrarlayan ateş sendromları ile ayrımı önemlidir. Bu sendromlar Tümör Nekroz Faktörü (TNF) Reseptörü-1 ile İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS), Hiperimmünoglobulin D Sendromu (HIDS), Muckle Wells sendromu (MWS), Ailevi Soğuk Otoinflamatuar Sendromu (FCAS), Yenidoğanın Multisistemik İnflamatuar Hastalığı/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Artiküler Sendromu (NOMID/CINCA) ve Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenopati Sendromu (PFAPA) olarak adlandırılmaktadırlar. Otoinflamatuar hastalıklar olarak tanımlanan periyodik ateş sendromları patojenik inflamasyon, immun sisteminin anormal ve antijenden bağımsız aktivasyonu ile ortaya çıkar. Ailevi Akdeniz Ateşi monojenik periyodik ateş sendromlarının en sık görülenidir (Lachmann 2017).

2.1.9.1 Tümör Nekroz Faktörü (TNF) Reseptörü-1 ile İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)

Genetik defekti tanımlanmış diğer bir periyodik ateş sendromu olan, daha önce ailesel Hibernian ateşi veya ailesel periyodik ateş olarak bilinen hastalıktır. Tümör nekroz faktörü reseptörü-1 ile ilişkili periyodik sendrom, otozomal dominant bir şekilde kalıtılması ile FMF'den ayrılır. Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü-1 ile İlişkili Periyodik Sendrom'taki genetik kusur, TNF için 55 kDa reseptörünü kodlayan gende (*TNFR1* geni) bulunur (McDermott ve ark 1999, Aksentijevich ve ark 2001).

Hastalar bebeklik döneminden 40'lı yaşlara kadar, hatta daha da ileri yaşlarda başvurabilir. Ancak hastaların yarısından fazlasında yaşamın ilk on yılında semptom gelişir (Hull ve ark 2002, Lachmann ve ark 2014). Tespit edilen ilk hastalar İrlanda (Hibernian) kökenli olmasına rağmen, diğer etnik kökenlerde de görülmektedir. Hastalık atakları en az beş gün sürer ve genellikle iki haftadan fazla devam eder. Tipik olarak miyalji, döküntü, karın ağrısı ve bazen de monoartrit, konjonktivit ve periorbital ödem eşlik eder. Döküntü, ekstremitte distaline yayılan tek veya çoklu eritematöz lezyonlar ile nispeten karakteristik bir form gösterir (Dode ve ark 2002, Lachmann ve ark 2014). Hastaların %10-15'inde biriken serum amiloid A proteini böbrekle birlikte karaciğer, tiroid ve diğer organları da etkileyebilir (Lane ve ark 2013). Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID) ateşi kontrol etmeye yardımcı olabilir, ancak

glukokortikoidler atak ile gelen hastaların diğer klinik özelliklerini sonlandırmak için hemen hemen her zaman gereklidir (Ter Haar ve ark 2013).

2.1.9.2 Hiperimmünoglobulin D Sendromu (HIDS)

Hiperimmünoglobulin D sendromu; tipik olarak lenfadenopati, splenomegali, artrit/artralji, karın ağrısı ve yüksek serum poliklonal immünoglobulin D (IgD) seviyesi ile ilişkili tekrarlayan ateşli ataklarla karakterize, nadir ve otozomal resesif bir genetik bozukluktur. Ateşli ataklar tipik olarak dört-yedi gün sürer ve atak bitene kadar iyileşmez. Hastaların %90'ından fazlasında ateşli dönemde palpe edilebilir lenfadenopati vardır. Servikal bölge en sık tutulan bölgedir. Laboratuvar değerlendirmesinde, genellikle 14 mg/dl'den (100 uluslararası birim/mL) daha yüksek bir serum poliklonal IgD düzeyi ile karakterizedir. Olguların %64-80'inde serum IgA düzeyi de yükselir (>260 mg/dL) (Drenth ve ark 1994). Hiperimmünoglobulin D sendromu tipik olarak yaşamın ilk yılında ortaya çıkar. Erkeklerde ve kadınlarda eşit derecede görülür. Tüm dünyada HIDS vakaları bildirilmesine rağmen, hastaların %60'ından fazlası Hollanda veya Fransız soyundan gelmektedir (Van der ve ark 2008).

2.1.9.3 Muckle Wells Sendromu (MWS)

Bu sendrom aralıklı ateş, baş ağrısı, ürtiker benzeri döküntü, eklem ağrısına ek olarak progresif sensorinöral işitme kaybı ve sekonder amiloidoza (AA tipi) bağlı nefropati ile karakterize bir hastalıktır. Febril ataklar birkaç haftada bir düzensiz aralıklarla ortaya çıkar ve 12-36 saat sürer. Başlangıç yaşı değişkendir (Aganna 2002). Hastalığın genetiği *NLRP3* mutasyonu (kromozom 1q44) ile ilişkilendirilmiştir ve kalıtım şekli otozomal dominanttır (Cuissetv ve ark 1999).

2.1.9.4 Ailevi Soğuk Otoinflamatuvar Sendromu (FCAS)

Eskiden ailesel soğuk ürtiker olarak adlandırılan hastalık; soğuğa maruz kalmanın ardından ateş, ürtiker, artralji ve konjktival şikayetlerle karakterize sistemik inflamatuvar yanıtın neden olduğu bir durumdur. Semptomlar genellikle yaşamın ilk yıllarında başlar. Ataklar genellikle 24 saat içinde geriler (Doeglas ve ark 1974). Konjonktivit varlığı ve soğuk maruziyeti ile tetiklenme, FCAS'ı diğer periyodik ateş bozukluklarından ayırt etmeye yardımcı olur (Federici ve ark 2015).

2.1.9.5 Yenidoğanın Multisistemik İnflamatuvar Hastalığı/Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendromu (NOMID/CINCA)

Eritematöz döküntü, ateş, büyüme bozukluğu, frontal çukurluğu artmış anormal yüz görünümü gibi klinik özelliklerle karakteristiktir ve genellikle doğuma yakın klinik gelişir. Hastalığın oküler belirtileri de şiddetlidir ve hastaların %25'inde üveit, optik atrofi ve körlük görülür. Diğer bulgular kronik menenjit, sensorinöral işitme kaybı, serebral atrofi, lenfadenopati ve hepatosplenomegalidir. Tanıda aile öyküsü önemlidir (Ahmadi ve ark 2011).

2.1.9.6 Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenopati Sendromu (PFAPA)

Diğer periyodik ateş sendromlarına nispeten daha yaygın bir hastalıktır. Ataklar erken çocukluk döneminde (1-4 yaş arası) başlar. Ataklar arasındaki süre 2-4 hafta arasında değişir. Ateşe eşlik eden, faranjit, aftöz ülserasyonlar, lenfadenopati, titreme, yorgunluk, baş ağrısı, karın ağrısı semptomlarından bir ya da daha fazlası görülür (Padeh ve ark 1999). Güçlü ailesel yatkınlığa rağmen, genetik temeli ve kalıtım şekli hala bilinmemektedir. Oral prednizolon tedavisi ile dramatik düzelme görülür (Feder ve Salazar 2010).

2.1.10 Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığının Tedavi Yönetimi

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının tedavisinin amaçları; akut atakları önlemek, ataklar arasındaki subklinik inflamasyonu en aza indirmek, amiloidoz gelişimi ve ilerlemesini önlemektir.

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin ilk tedavisi *kolşisin* ile yapılır (Özkan ve ark 1972, Goldfinger 1972). Kolşisin öncelikle FMF atakları için profilaktik bir tedavi olarak etkilidir. Atakların sıklığı ve yoğunluğuna bakılmaksızın tüm hastalarda önerilmektedir. Kolşisin dozu; <5 yaşından küçük çocuklar için $\leq 0,5$ mg/gün, 5-10 yaş arası çocuklar için 0,5-1 mg/gün, 10 yaşından büyük çocuklar ve yetişkinler için 1-1,5 mg/gündür. Tedaviden önce komplikasyon gelişen hastalarda (renal amiloidoz) veya hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda (yüksek atak sıklığı, uzun atak süresi, birden fazla bölgenin tutulumu gibi) yüksek başlangıç dozları gerekebilir (Ozen ve ark 2016, Özdemir 2017). Yapılan çalışmalarda tedaviyle amiloidoza bağlı gelişen proteinürinin hatta nefrotik sendromun bile gerilediği gösterilmiştir (Öner ve ark 2003). Ailevi Akdeniz

Ateşi'nin temelinde serozal yüzeylerde nötrofillerin toplanması ve aktivasyonu bulunmaktadır. Kolşisinin nötrofillerin mekaniğini ve elastikiyetini bozduğu gösterilmiştir. Bunu da inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak nötrofillerin göçü için önemli olan, motilite fonksiyonunu bozarak yapmaktadır (Paschke 2013).

Kolşisin güvenli bir ilaçtır. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları sağlam olması koşuluyla uzun yıllar güvenli şekilde kullanılabilir. En sık görülen yan etkiler gastrointestinal (ishal, bulantı ve kusma) yan etkilerdir. Daha az görülen yan etkileri (<%1) arasında kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite ve miyotoksisite bulunur (Terkeltaub 2009). Böbrekler toplam kolşisin klerensinin sadece %10-20'sine katkıda bulunur ve hepatic klerens kolşisin birikiminin ana belirleyicisidir. Bu nedenle böbrek (kronik böbrek yetmezliği) ve karaciğer (siroz ve ilaçlar) klerensi azalan hastalıklarda kolşisinin yan etki riski daha yüksektir (Niel ve Scherrmann 2006).

FMF hastalarının yaklaşık %5'inin kolşisin tedavisine yanıt vermediği ve %2-5'i esas olarak gastrointestinal yan etkiler nedeniyle bu ilacı tolere edemediği gösterilmiştir (Kallinich ve ark 2007, Ter Haar ve ark 2013).

Artan veriler kolşisine cevap vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda IL-1 inhibisyonunun güvenli ve alternatif bir uygulama olduğunu göstermiştir. **Canakinumab**, IL-1-beta'ya karşı yönlendirilmiş bir insan immünoglobulin G (IgG) antikorudur. Van der Hilst ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir derlemede canakinumaba tam yanıt %68 ve kısmi yanıt %32 olarak bildirilmiştir. Diğer bir tedavi seçeneği **Anakinra**, IL-1 reseptör antagonistinin rekombinant bir versiyonudur. Aynı derlemede dirençli FMF hastalarının %77'sinde tedaviye tam yanıt bildirilmiş, ciddi bir yan etki gösterilmemiştir. Türkiye'de 2005-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada talidomid ve etanerceptinde karın ağrısı ataklarını azalttığı bulunmuştur (Seyahi ve ark 2006). Ailevi Akdeniz Ateşi tanıli hastalarda steroid nadir kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Febril miyalji sendromu, FMF tanıli hastalarda altı haftaya kadar uzayan şiddetli kas ağrıları ve hafif ateş ile seyreden bir klinik durum olarak tanımlanmıştır. Bu ataklar kolşisin ile önlenemez ve prednizolona hızla yanıt verir (Livneh ve ark 1996, Tufan ve Demir 2010).

2.1.11 Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığına Bağlı Gelişen Amiloidoz

Amiloidoz, karakteristik fibriler yapısı olan, hücre dışı alanda biriken anormal katlanmış proteinlerdir. Patolojik etkisini; doku bütünlüğünü ve yapısını bozarak organ fonksiyonlarını etkileyerek gösterir (Takahashi ve ark 2002, Westermarck ve ark 2015). Progresif sekonder amiloidoz (AA tipi), periyodik ateş sendromlarının ciddi bir

komplifikasyonudur. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında önemli mortalite ve morbidite nedenidir (Van der Hilst ve ark 2005). Nadiren hastalarda ilk ve tek bulgu olarak renal amiloidoz saptanabilir (Heller ve ark 1961). Renal amiloidozlu hastalar asemptomatik proteinüriden klinik olarak belirgin nefrotik sendroma kadar değişen bulgularla başvurabilir. Kademeli olarak son dönem böbrek hastalığına ilerleyen progresif nefropati geliştirebilir. Son dönem böbrek yetmezliği, proteinüri başlangıcından 2-13 yıl sonra gelişir (Sohar ve ark 1967). Amiloid birikimi dalak, karaciğer, gastrointestinal sistemde ve daha sonra kalp, tiroid ve testislerde ortaya çıkabilir (Ben cherit ve Levy 1998).

Türkiyede FMF’li hastalarda yapılan çok merkezli iki çalışmada amiloidoz oranı %12,9 ve %8,6 olarak bildirilmiştir. Ayrıca amiloidozlu hastalarda M694V için homozigotluğun en sık görülen mutasyon olduğu doğrulanmıştır (Tunca ve ark 2005, Kasifoğlu ve ark 2014). Ayrıca 14 ülkeden toplanan verilerle yapılan meta analizde, FMF hastalarında amiloidoz gelişimi için; erkek cinsiyet, menşe ülke (Doğu Akdeniz’den gelen hastalar için daha yüksek risk) ve ailede AA tipi amiloidoz öyküsü varlığı yüksek risk faktörü olarak gösterilmiştir (Touitou ve ark 2007). Amiloidoz tanısı genellikle rektal, gingival veya renal biyopsi ile kanıtlanmaktadır (sensitivite oranları rektal biyopside %75, gingival biyopside %19, renal biyopside %88) (Blum 1962). Tedavide kolsisin amiloidoz gelişimini engellediği hatta nefrotik sendromu olmayan fakat proteinürisi olan amiloidozlu hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı önlediği gösterilmiştir (Zemer ve ark 1986).

2.1.12 Ailevi Akdeniz Ateşi’nde Prognoz

Ailevi Akdeniz Ateşi genellikle kendi kendini sınırlayan, çoğu hastada düzenli kolşisin tedavisi kullanımında atak sıklığı ve şiddeti kontrol altına alınabilen bir hastalıktır (Çobankara ve Balkarlı 2011).

Hastalığın hayatı tehdit eden en önemli komplikasyonu renal amiloidoz gelişimidir. Bu hastalarda asemptomatik proteinüriden nefrotik sendroma, hatta diyaliz ve transplantasyon gerektiren son dönem böbrek hastalığına kadar değişken klinik tablolar gelişebilir. Kolşisin sadece atakların sıklığını azaltmak için değil, aynı zamanda böbrek hastalığının prognozunu iyileştirmek için de altın standarttır. Bu nedenle tanı ne kadar erken konulursa, hasta kolşisin ile uygun tedaviden fayda göreceğinden prognoz o kadar iyi olacaktır (Andronesi ve ark 2019).

2.1.12 Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Ailevi Akdeniz Ateşi sistemik inflamasyonun klinik, histolojik ve laboratuvar kanıtlarla gösterildiği genetik bir hastalıktır. MEditerranean FeVer geninin mutasyonları, kontrolsüz interlökin-1 beta üretimine neden olan ve inflamatuvar atakları tetikleyen pyrin fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının üçte birinde ataksız dönemlerde bile inflamasyon devam ettiği bildirilmiştir. Kronik inflamasyonun FMF hastalarında kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Onen 2006, Erken ve Erken 2018).

Kardiyak hastalığa yol açabilen sekonder sistemik AA amiloidoz, hastalığın en önemli komplikasyonudur (Erken ve Erken 2018). Kronik inflamasyon nedeniyle AA amiloid fibrillerinin hücre dışı birikimi böbrek, karaciğer, dalak, bağırsaklar, adrenaller ve kalpte fonksiyonel anormalliklere yol açabilir (Obuci ve Merlini 2012). Nussinovitch ve arkadaşlarının (2011) yaptığı çalışmada progresif amilodoz gelişen FMF hastalarında otonom sinir sistemi işlev bozukluğunu düşündüren anormal kalp hızı değişkenliği bildirilmiştir. Ambartsymian (2012), 15-65 yaşları arasında FMF komplikasyonlarından ölen 68 hastanın otopsi materyallerini incelemiş, kardiyak amiloidozun böbrek yetmezliği ve üremi öncesinde bile FMF'de kalp yetmezliğine ve ölüme yol açabileceğini göstermiştir. Kalp kapakçıkları ve miyokarda amiloid birikimi kalp yetmezliğine neden olabilir. Amiloid anjiyopatiler ve koroner vaskülit, FMF'de miyokard enfarktüsü için ana predispozan faktörlerdir.

Perikardit FMF hastalarında nadir görülen bir bulgudur. Retrosternal göğüs ağrısından şüphelenilip, elektrokardiogram, ekokardiogram ve göğüs röntgeni ile tanı konulur. Tipik olarak 12 derivasyonlu EKG'de taşikardi, genel ST segment elevasyonu, düşük QRS voltajı ve elektriksel alternans (QRS amplitüdünün sıklık değişkenliği) görülür. ST yükselmeleri, miyokard enfarktüslerinde görülenin aksine içbükeydir (açıklığı yukarı bakan) ve karşılıklı çökmeler yoktur (Mattsson ve ark 2018, Paç ve ark 2020). Ekokardiyografide perikardiyal efüzyon görülebilir. Göğüs radyografisine de perikardiyal efüzyona bağlı kalp silüetinin genişlemesi şeklinde yansiyabilir. Ancak akut perikarditli hastalarda göğüs röntgeni genellikle normaldir, çünkü artmış kardiyotorasik oran sadece 300 ml'yi aşan perikardiyal efüzyonlarda ortaya çıkar (Adler ve ark 2015). İsrailde yapılan bir çalışmada perikardit oranı <1% iken ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran %2,4 olarak bulunmuştur. Her iki çalışmada da atakların kendiliğinden ve sekel bırakmadan düzeldiği gösterilmiştir (Kees ve ark 1997, Tunca ve ark 2005).

Çeşitli çalışmalarla FMF hastalarının erken vasküler değişiklik ve ateroskleroz riskinde artış olup olmadığı araştırılmış ve bu amaçla karotid arter intima-media kalınlığı (CIMT) ölçülmüştür. Karotid arter intima-media kalınlığı, FMF hastalarında sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (Bilginer ve ark 2008, Peru ve ark 2008).

Hastalarda atak ve atak dışı dönemde serum proinflamatuvar sitokinlerin sağlıklı kontrollere göre arttığı gösterilmiştir. Atakların yanı sıra remisyonlar sırasında yükselen bu sitokinler endotel hasarını tetikler ve sürekli bir subklinik hastalık aktivitesi gösterir (Yuksel ve ark 2010).

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin subklinik döneminin kardiyak hastalıkla ilişkisi tartışmalıdır. Hastalarında klinik semptomlar olmadan da kardiyovasküler otonomik disfonksiyon gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır (Rozenbaum ve ark 2002). Ancak Nussinovitch ve arkadaşları (2015) tarafından amiloidoz gelişmemiş FMF hastalarında sağlıklı yetişkinlere kıyasla normal otonom sinir sistemi fonksiyonu olduğunu gösteren normal kalp hızı değişkenliği parametreleri bildirilmiştir. Aynı grup tarafından kardiyak repolarizasyon dinamikleri ve re-entran aritmiler için risk faktörleri araştırılmış, artmış riski değerlendirmek için QT dispersiyon ölçümleri yapılmıştır. Çalışmada sağlıklı kontrollerle FMF hastaları kıyaslanmış, QT dispersiyonunda anlamlı fark bulunmamıştır (Nussinovitch ve ark 2012a, Nussinovitch ve ark 2012b). Ülkemizde Akçay ve arkadaşlarının (2009) erişkinde yaptığı bir çalışmada ise kardiyovasküler mortalitenin önemli bir belirleyicisi olan QT dispersiyonunda artma bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan başka bir erişkin çalışmasında ventriküler repolarizasyon ile ilgili EKG parametreleri (Tp-e, cTp-T-e ve cTp-e/QT) FMF hastalarında kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur (Karaman ve ark 2017). Supraventriküler aritmilerin bir belirtici olan P dalga dispersiyonu da pek çok çalışmada yer almış, düzenli kolşisin profilaksisi alan FMF hastalarında normal tespit edilmiştir (Nussinovitch ve ark 2011). Ancak ülkemizde yapılan başka bir çocuk çalışmasında atriyal iletim parametresi olan P dispersiyonu sağlıklı kontrollere göre uzun bulunmuştur (Arslan ve ark 2013). Ailevi Akdeniz Ateşi ile aritmilere yatkınlık arasındaki ilişki halen tartışmalıdır.

2.2 Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO), kalbin ana damarlarının ve kalp içi anatomik yapıların dinamik hareketlerinin ultrasonografi ile eş zamanlı görüntülenmesi, kalp boşlukları ve miyokardiyal kalınlıkların ölçülmesi ve fonksiyonel olarak değerlendirilmesi için

kullanılan bir tanı yöntemidir. Bu yöntem konjenital ve edinsel kalp hastalıklarının tanısı ve ayrıntılı bir şekilde incelenmesi amacıyla kullanılan güvenilir, non-invaziv bir yöntemdir (Park 2014).

Ekokardiyografi; kalp kapak hastalıkları (mitral kapak prolapsusu, aort stenozu, mitral yetmezlik gibi), Marfan sendromu ve ilişkili sendromlarda görülen aort kökü dilatasyonu ve miyokardit veya dilate kardiyomiyopatiye bağlı sol ventrikül disfonksiyonu ve/veya genişlemesi gibi genç sporcularda ani ölüme neden olabilen sorunların tanısında yardımcı olur (Maron ve ark 2003).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonu; EKO'da M mod yöntemi ile ölçülen fraksiyonel kısalma ve ejeksiyon fraksiyonu ile değerlendirilir. Fraksiyonel kısalmanın normal değerleri %28-%44 arası olup, ejeksiyon fraksiyonunun normal değerleri ise %56-%78 arasındadır (Park 2014).

Sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları, mitral ve triküspit kapak uçlarından Pulsed-Wave Doppler (Konvansiyonel Doppler) ile akım hızı alınarak değerlendirilir. Diyastolik fonksiyonda bozulma bulguları, sistolikten daha önce ortaya çıkabilir (Park 2014).

Doku Doppleri, bölgesel miyokart kasının kasılma ve gevşeme hızlarını ölçerek sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını incelemeye yarayan bir ekokardiyografi tekniğidir. Hem sistolik hem de diyastolik miyokart fonksiyonlarının değerlendirilmesinde oldukça duyarlı ve tekrarlanabilir bir yöntem sağlar (Lopez 2010).

Ailevi Akdeniz Ateşi, seyri boyunca sürekli inflamasyon nedeniyle kardiyovasküler bozukluklar için potansiyel taşıyabilir, ancak çocuklarda kalp fonksiyonlarını araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Özdemir ve arkadaşları (2012) çocuk FMF hastalarıyla sağlıklı kontrolleri karşılaştırmış, doku Doppler görüntülemeyi kullanarak sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmiştir. Sol ventrikül fonksiyonlarının benzer olmasına rağmen, sağ ventrikül diyastolik fonksiyon indekslerinde bozulma olduğunu göstermiştir.

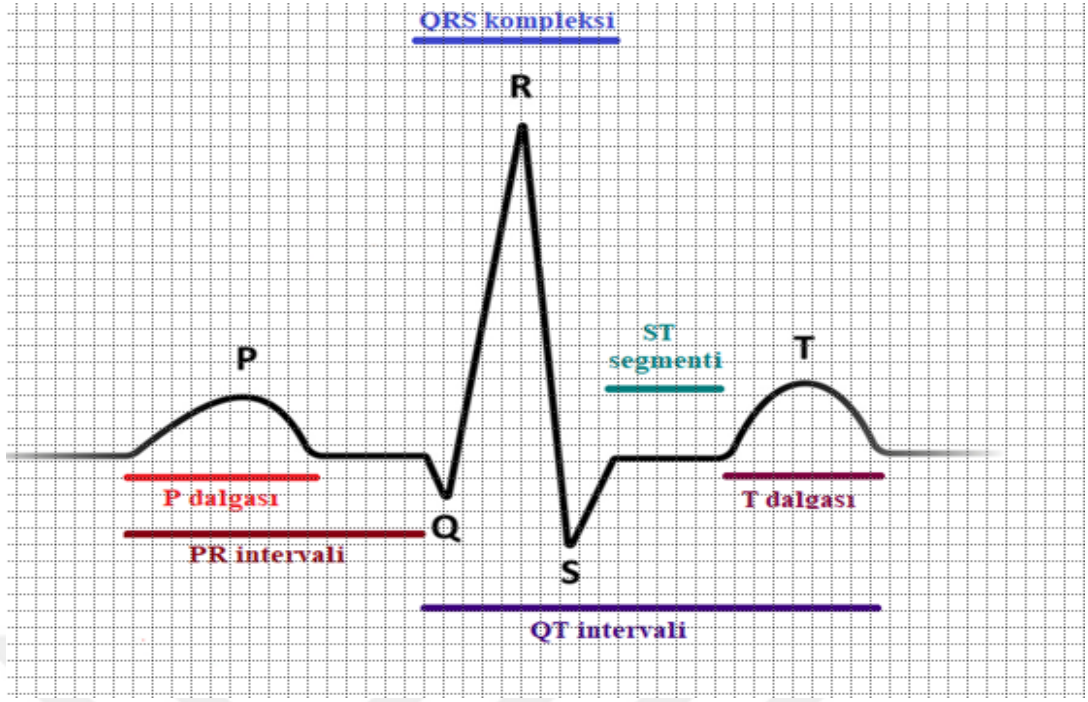
2.3 Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi kardiyovasküler değerlendirmenin temel bir parçasıdır. Akut koroner sendromlu hastalarda erken teşhis ve tedavi için vazgeçilmezdir. İntrakardiyak ileti bozuklukları ve aritmileri teşhis etmenin en doğru yoludur. Yorumlanması, elektrolit anormalliklerinin, özellikle serum potasyum ve kalsiyum bozukluklarının tanınmasına olanak sağlar. Genetik olarak aktarılan elektriksel veya yapısal kardiyak anormalliklerin

bazı formlarının saptanmasına izin verebilir. Ayrıca preoperatif değerlendirmede, antiaritmik ve diğer ilaçlarla tedavi edilen hastaların izleminde rutin olarak kullanılır (Kligfield ve ark 2007).

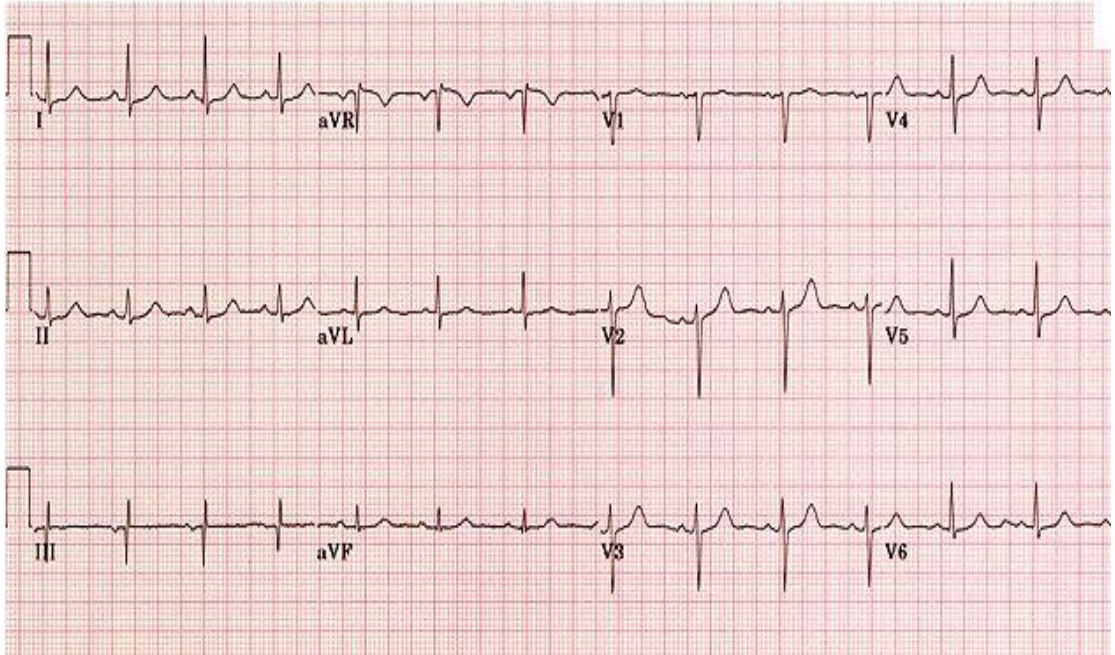
Elektrokardiyografinin tarihçesi yüz yılı aşkın bir süreye dayanmaktadır. İlk kez insan elektrokardiyogramının telli galvanometre ile kaydedilmesi 1902'de Willem Einthoven tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu buluş ona 1924'te Nobel ödülünü de kazandırmıştır. Zaman içerisinde geliştirilen EKG cihazları Birinci Dünya Savaşı'ndan sonra hasta yatağının baş ucuna konabilecek modellere dönüşmüştür. Bu gelişmeler, EKG'nin klinik uygulama alanlarının genişlemesini sağlamıştır. Bugün, holter izleme sistemi ve dahili kardiyak defibrilatör EKG'nin küçültülmüş boyutuna örnek teşkil etmektedir (Rivera-Ruiz ve ark 2008).

Kardiyak kasın kasılması ve gevşemesi (sistol/diyastol) miyokard hücrelerinin depolarizasyonu ve repolarizasyonu sonucu oluşur. Sinoatriyal nod; kalbin primer uyarı odağıdır. Doğal bir kalp pili görevi görerek, atriyal depolarizasyonu (P dalgası) başlatır. Bu ileti, atriyoventriküler nod ve His-Purkinje sistemi aracılığıyla ventriküller boyunca koordineli bir şekilde yayılır. Atriyal kontraksiyonu, ventriküllerin hızlı ve koordineli kasılması (QRS kompleksi) izler. Ventriküler repolarizasyon (T dalgası) ile sinoatriyal nodda başlayan bu uyarı sonlanır (Meek ve Morris 2002). Standart 12 derivasyonlu EKG, kardiyak döngü sırasında kalbin kasılmasını sağlayan miyokardiyal hücrelerin transmembran depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki voltaj farklılıklarını kaydeder. Bu elektriksel değişiklikler ekstremitelere ve göğüs duvarına yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kaydedilir (Kligfield ve ark 2007). Elektrokardiyografi dalgasının şematik çizimi Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4 Elektrokardiyografide dalgaların şematik gösterimi

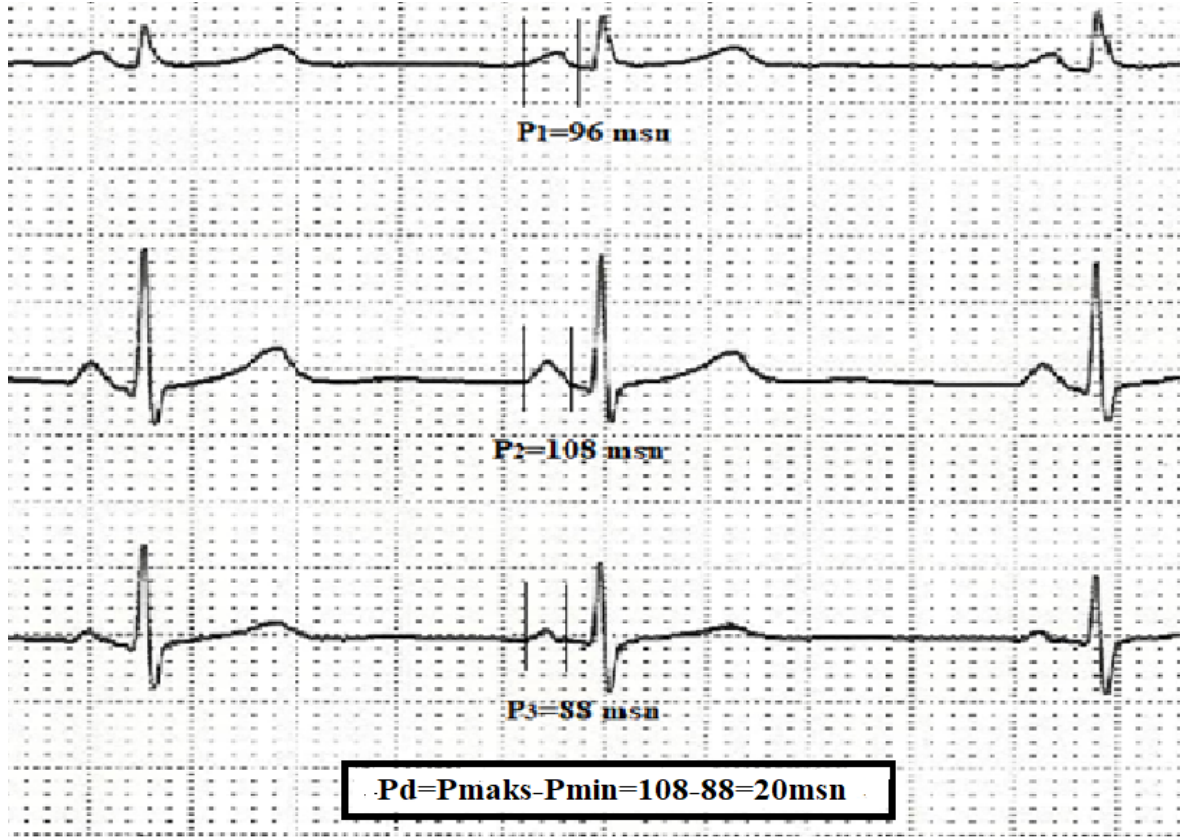
Şekil 2.5’de 16 yaşında sağlıklı bir adölesana ait 12 derivasyonlu normal bir EKG örneği görülmektedir.



Şekil 2.5 Sağlıklı 16 yaşında erkek adölesana ait 12 derivasyonlu normal elektrokardiyografi örneği

Atriyal depolarizasyonu gösteren P dalga süresi <0,11 saniyedir. P dispersiyonu

(Pd), standart bir EKG’de ölçülen en uzun ve en kısa P dalga süresi arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır (Perzanowski ve ark 2005). P dispersiyonunun hesaplanması şematik olarak Şekil 2.6’da gösterilmiştir.



Pd: P dispersiyonu, **Pmaks:** Maksimum P dalga süresi, **Pmin:** Minimum P dalga süresi

Şekil 2.6 P dispersiyonunun elektrokardiografi üzerinde gösterimi

P dispersiyonu atriyal iletimde heterojeniteyi yansıtan bir elektrokardiografik ölçümdür. Artmış P dispersiyonu süresi, inter-atriyal ve intra-atriyal düzgün olmayan bozulmuş iletimi gösterir (Perzanowski ve ark 2005). Yapılan çalışmalarda P dispersiyonunun atriyal aritmi gelişimi için farklı hasta gruplarında yüksek öngörü değerine sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Çağlı ve ark 2005). Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında da P dispersiyonun uzadığını bildiren çalışmalar vardır (Acar ve ark 2009).

QT aralığı EKG’de QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan aralık olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.7). Miyokardiyal depolarizasyon ve repolarizasyon süresini ifade eder. QT dispersiyonu (QTd) ise standart 12 derivasyonlu EKG’de ölçülen en uzun ve en kısa QT süresi arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır (Nussinovitch ve ark 2012). QT dispersiyonundaki artış; miyokardın elektriksel uyarıdaki

heterojenitesini göstermekte olup, ventriküler aritmilerle ilişkilidir (Bednar ve ark 2001). Miyokardiyal repolarizasyonda meydana gelen anormallikler ventriküler aritmi ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. Bu repolarizasyon değişiklikleri QT süresi, QT dispersiyonu ve transmural repolarizasyon (Tp-e) dispersiyonu ile değerlendirilebilir (Karaman ve ark 2017).

Ani kardiyak ölüme neden olabilen malign aritmiler pek çok hastalıktan kaynaklı olabilir. Bu hastalarda EKG analizleri ile malign ventriküler kardiyak aritmilerin gelişimini tahmin etmek için bazı ventriküler repolarizasyon belirteçlerinin yararlı olduğu bulunmuştur. Ventriküler repolarizasyon belirteçleri; QT aralığı, düzeltilmiş QT (QTc), QT dispersiyonu (QTd), Tpeak-Tend aralığı (Tp-e) ve Tp-e/QT oranı bu amaçla kullanılabilir (Castro-Torres ve ark 2015).

Artmış ventriküler repolarizasyon dispersiyonunda; düzenli ventriküler uyarılma paterninin bozulduğu ve ventriküler aritmilere yatkınlık olduğu düşünülmektedir (Kors ve ark 2008). Artmış QTd'nin, iskemik kalp hastalığı olan hastalarda ventriküler aritmiyi ve ani ölümü ön gördüğü, ayrıca sigara, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi major koroner risk faktörlerinin QTd'nu uzattığı bilinmektedir (Kasapoğlu ve Çiftçi 2013). Ülkemizde erişkin FMF hastalarında yapılan çalışmalarda QT dispersiyonunda artış bildirilmiştir (Ahbap ve ark 2015).

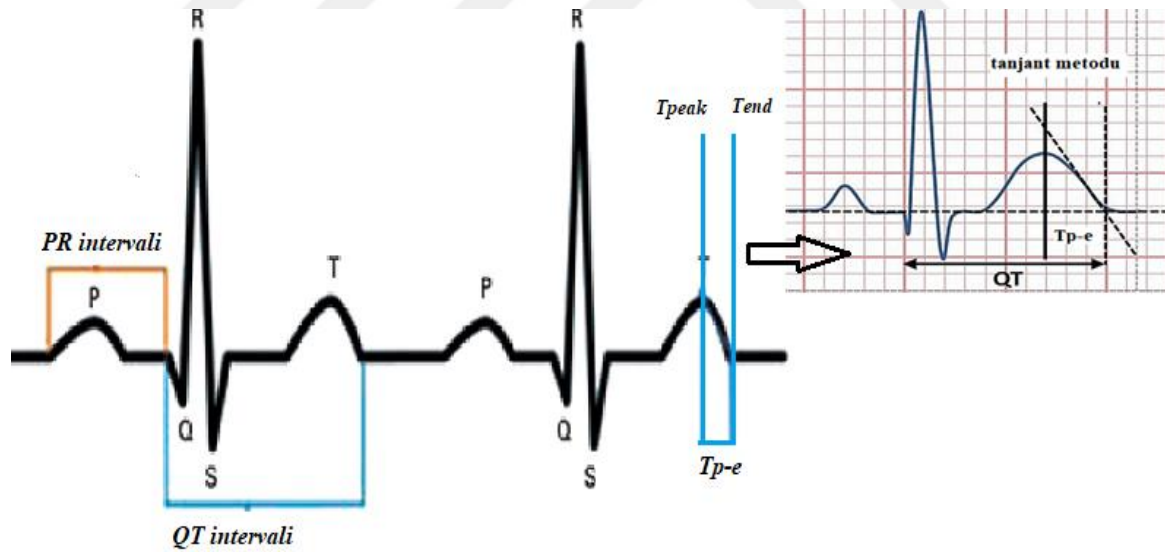
Düzeltilmemiş QT aralığı kalp hızı değişikliklerinden etkilenmektedir. Kalp hızı arttığında QT aralığı kısalmakta, kalp hızı yavaşladığında QT aralığı uzamaktadır (Li ve ark 2009). Kalp hızından kaynaklanan değişikliği ortadan kaldırmak için Bazett tarafından tanımlanan formülle ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc) hesaplanmaktadır (Bazett 1920). Uzamış QTc ve QTcd ventriküler aritmilerle ilişkilidir. Erişkin FMF hastalarında Akçay ve arkadaşlarının (2009) yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun maksimum QT ve maksimum QTc aralıklarını göstermişlerdir. Aynı çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla benzer minimum QT ve minimum QTc aralıkları olduğu görülmüştür. Kardiyovasküler mortalitenin önemli bir belirleyicisi olan QTd da FMF hastalarında artmış bulunmuştur.

Tp-e intervali, T dalgasının tepe noktası ile T dalgasının sonu arasındaki geçen süredir. Tp-e intervalinin, standart 12 derivasyonlu EKG'de ventriküler transmural repolarizasyon dispersiyonunun bir göstergesi olduğu kabul edilir. Tp-e intervalinin, repolarizasyonu daha iyi yansıttığı gösterilen prekordiyal derivasyonlardan ölçülmesi önerilmektedir (Antzelevitch ve Oliva 2006, Castro-Torres ve ark 2015). Uzamış Tp-e

intervalı, ventriküler repolarizasyonun anormal dağılımını yansıtır ve artmış ventriküler aritmi riski ile ilişkilidir (Castro-Torres ve ark 2015). Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında yapılan iki ayrı çalışmada Tp-e intervali süresinin uzadığı gösterilmiştir (Akçay ve ark 2009, Karaman ve ark 2017). Tp-e intervali şematik çizimi Şekil 2.7’de gösterilmiştir.

Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranı, ventriküler aritmileri öngörmek için kullanılan yeni belirteçlerdendir. Tp-e/QT oranı; uzun QT sendromu, Brugada sendromu ve kısa QT sendromu gibi aritmik olay riski altındaki hastalarda ve ayrıca akut miyokard enfarktüsü gibi organik kalp hastalığı olan hastalarda önemli ölçüde daha yüksektir (Gupta ve ark 2008).

Tp-e/QT oranı; ventriküler repolarizasyonun transmural (Tp-e) ve boyutsal dispersiyon (QT) değerlerini içerir. Kalp atım hızına göre düzeltilme gerekmediğinden, diğer belirteçlere göre daha avantajlıdır (Castro-Torres ve ark 2015). Sol ventrikülün transmural eksenini en iyi yansıtan prekordiyal derivasyon V6’dan sağlıklı popülasyonlarda ölçülen Tp-e/QT oranı ortalama $0,21 \pm 0,03$ (0,15-0,25) arasında olarak bulunmuştur (Gupta ve ark 2008). Karaman ve arkadaşlarının (2017) yaptığı çalışmada FMF hastalarında sağlıklı kontrollere göre Tp-e/QT oranının arttığı gösterilmiştir.



Şekil 2.7 PR, QT ve Tp-e intervalinin elektrokardiyografi üzerinde gösterimi

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının seçimi

Çalışmamız Aralık 2019-Nisan 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Kardiyoloji/Çocuk Nefroloji Bilim Dallarında gerçekleştirildi. Çalışmaya hasta grubu olarak hastanemiz Çocuk Nefroloji Bilim Dalında, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanısı ile takip edilen 87 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak üfürüm veya non-spesifik göğüs ağrısı gibi nedenlerle çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran, kardiyak incelemeleri normal saptanan sağlıklı 87 çocuk olgu değerlendirmeye alındı. Hasta grubu ile kontrol grubunun bireyleri yaş ve cinsiyet yönünden benzer özellikteydi. Hasta grubun çalışmaya dahil olma kriterleri; FMF tanılı olmak ve 0-18 yaş grubunda olmak olarak belirlendi. Hasta grubunda FMF dışında kronik başka bir hastalığı olan ve konjenital ve/veya edinsel kalp hastalığı olan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu için çalışmaya dahil olma kriterleri; üfürüm veya nonspesifik göğüs ağrısı gibi nedenlerle Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvurup fizik muayene ve tetkikler sonrasında patolojik bulgu saptanmamış olmak ve 0-18 yaş arasında olmak olarak belirlendi. Kontrol grubunda da herhangi bir kronik hastalığı olan, konjenital ve/veya edinsel kalp hastalığı olan veya başvuru anında yapılan muayene ve tetkiklerinde patolojik bulgu saptanan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızda FMF tanılı hastaların; yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri (boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi), sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, FMF atağı dışında bakılan rutin kan tetkikleri, DNA hedef bölge/mutasyon analizi ile yapılan genetik incelemeleri, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) sonuçları değerlendirildi. Hasta grubun fizik muayeneleri ve kardiyolojik tetkikleri (EKO, EKG) atak dışı dönemde yapıldı. Sağlıklı kontrollerin de yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri (boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi), sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri elektrokardiyografi ve ekokardiyografi sonuçları kayıt altına alındı. Ayrıca hasta grubunun tanı yaşı ve kaç yıldır FMF tanısıyla takipli olduğu Çocuk Nefroloji poliklinik dosyalarından kaydedildi. Kontrol grubundan kan tetkiki yapılmadı. Her iki grubun da kardiyak değerlendirmeleri poliklinik başvuruları ile aynı gün içinde yapıldı. Kardiyak değerlendirme sırasında hastaların EKG ve EKO çekimleri sessiz sakin bir odada 5-10 dakika dinlenme sonrasında gerçekleştirildi.

Her iki grubun ailelerinden ve 8 yaş üstü bireylerin kendisinden bu çalışmaya

katılmayı kabul ettiklerine dair imzalı, yazılı onam alındı. Toplanan veriler bilgisayar ortamına aktarıldı ve hastalara ait bilgiler tahüt edildiği gibi çalışmanın amacına uygun kullanıldı.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi *Etik Kurul Komisyonundan 27.12.2019 tarih ve 2019/2235 sayılı* karar ile onay alındı.

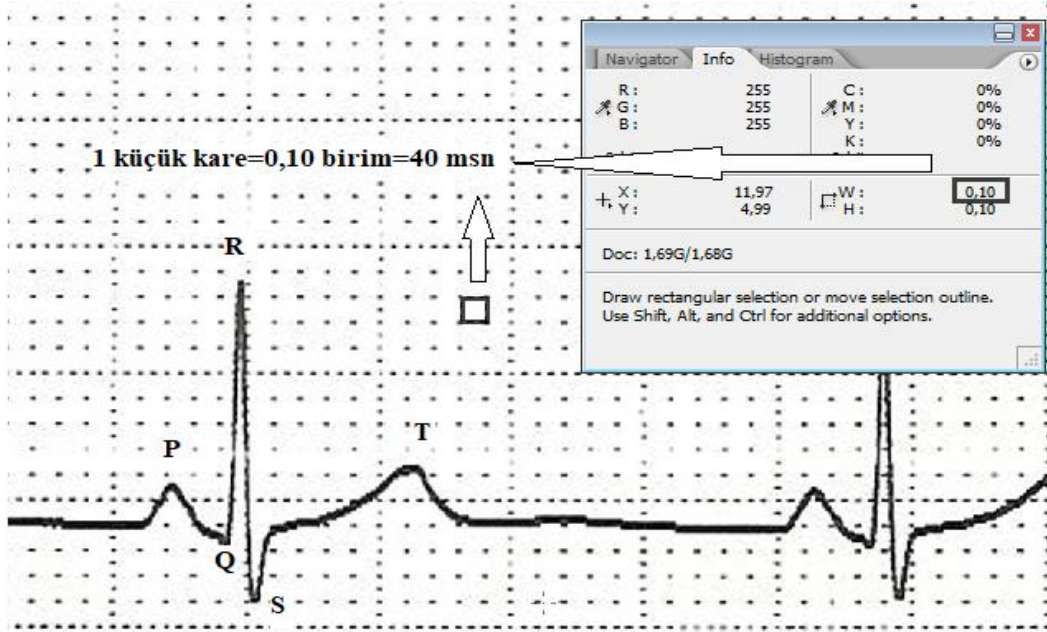
3.2. Ekokardiyografik İnceleme

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının poliklinik başvuruları sırasında yapılan standart Ekokardiyografi (EKO) inceleme sonuçları karşılaştırıldı. Ekokardiyografi incelemeleri için Vivid S5 N (General Electric, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ve 3S (2-4 MHz) prob kullanılarak iki boyut, M-mode ve renkli Doppler görüntülemeleri yapıldı. Deneyimli bir çocuk kardiyoloğu tarafından yapılan EKO kayıtları sırasında uluslararası uygulamalarda kabul görmüş Amerikan ve Avrupa Ekokardiyografi Derneği kılavuzlarında geçen teknikler kullanıldı (Kampmann ve ark 2000, Lang ve ark 2005). Çalışmaya katılan bireylerin EKO incelemesi sırasında M mod yöntemiyle sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), sol atriyum çapı (LA), aort kökü (Ao), diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSd), diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) ölçümleri yapıldı ve sistem dosyalarına kaydedildi. Yapılan bu ölçümlerden LA/Ao oranları hesaplandı. Ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma ölçümleri yapılırken sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu genişlik ölçümleri esas alınarak kayıtlar yapıldı. $EF (\%) = \frac{[\text{sol ventrikül diyastol sonu kavite genişliği}^3 - \text{sol ventrikül sistol sonu kavite genişliği}^3]}{[\text{sol ventrikül diyastol sonu kavite genişliği}^3]} \times 100$ formülüyle; $FS (\%) = \frac{[\text{sol ventrikül diyastol sonu kavite genişliği} - \text{sol ventrikül sistol sonu kavite genişliği}]}{[\text{sol ventrikül diyastol sonu kavite genişliği}]} \times 100$ formülüyle hesaplandı (Park 2014).

3.3. Elektrokardiyografik İnceleme

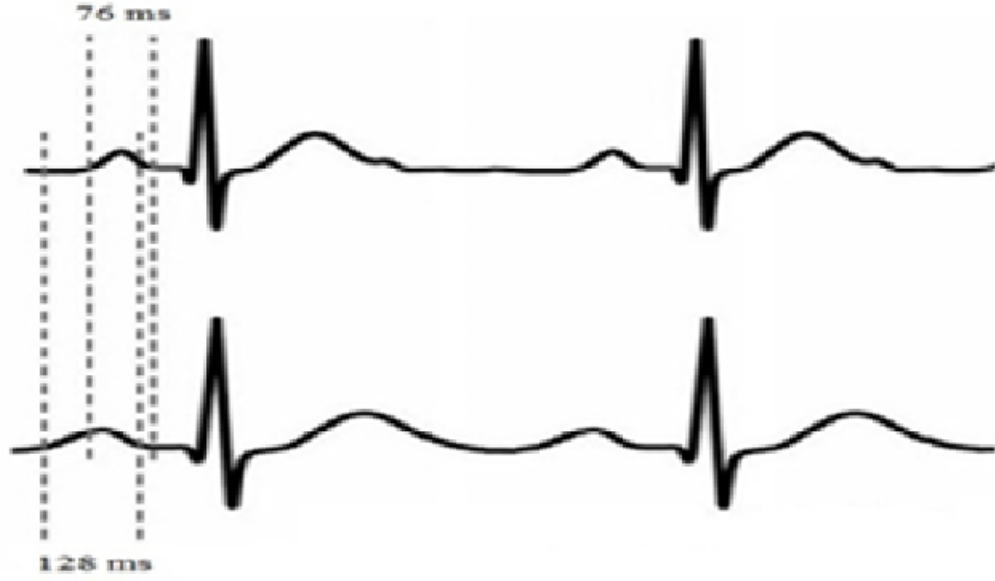
Elektrokardiyografi (EKG) kayıtları, üç kanallı-12 derivasyonlu Nihon Kohden Cardiofax S (Tokyo, Japan) marka EKG cihazı ile 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV amplitütte kayıt altına alındı. Elektrokardiyografi kayıtları tarayıcı yardımı ile bilgisayar sistemine aktarıldı. Aktarılan görüntüler 1500 dpi çözünürlükte büyütülerek “Adobe Photoshop CS2 Version 9.0” programı ile okundu. Bütün EKG’lerde kalp hızı, PR intervali, P dalga süresinin maksimum ve minimum değerleri (Pmaks, Pmin), P

dispersiyonu (Pd), QT intervalinin maksimum ve minimum değerleri (QTmaks, QTmin), QT dispersiyonu (QTd), düzeltilmiş QT'nin maksimum ve minimum değerleri (QTcmaks, QTcmin), QTc dispersiyonu (QTcd) ve Tp-e intervali (Tp-e) ölçümleri yapıldı. Yapılan bu ölçümlerden Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları hesaplandı. Bilgisayar programı ile yapılan ölçümlerde her küçük kare 0,10 birime karşılık geliyordu ve bunun süre olarak karşılığı 40 milisaniye (ms) idi. Böylece 4 ms (0,01 birim) hassaslıkta ölçümler gerçekleştirildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 Bilgisayar destekli yapılan ölçümlerde küçük kare ve birim karşılığı

Hasta ve kontrol grubun EKG değerlendirmeleri tek bir hekim tarafından yapıldı. Kalp hızı DII derivasyonundan ardarda üç R-R intervali hesaplanarak ölçüldü. PR süresi yine DII derivasyonunda art arda gelen üç kalp atımında ölçülerek ortalaması alındı. P dalga süresi, P dalgasının izoelektrik hattın ayrılış ve birleşme yerleri arasında kalan süre olarak ölçüldü. En az 9 derivasyonda P dalga süreleri ölçülerek en uzun süre (Pmaks) ile en kısa süre (Pmin) arasındaki fark milisaniye birimiyle P dispersiyonu (Pd) olarak değerlendirildi (Şekil 3.2) (Perzanowski ve ark 2005).

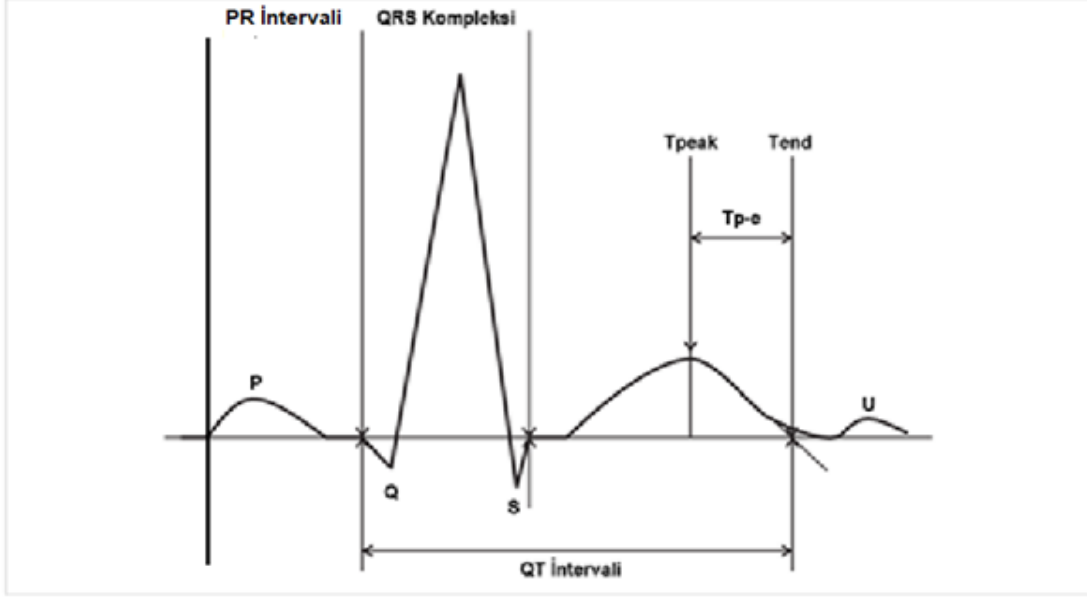


$$Pd = P_{maks} - P_{min} = 128 - 76 = 52 \text{ ms}$$

Pd: P dispersiyonu, **Pmaks:** Maksimum P dalga süresi, **Pmin:** Minimum P dalga süresi,

Şekil 3.2 P dispersiyonu gösterimi (Perzanowski ve ark 2005)

QT intervali, QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının izoelektrik hatla birleştiği yer arasında kalan süre olarak ölçüldü. T dalgasının sonunun net olarak anlaşılamadığı durumlarda yanlış ölçüm yapmayı önlemek için Lepschkin ve Surawicz (1952)'in tanımladığı tanjant metodu kullanıldı. Bu metoda göre T dalgasının tepe noktasından, dalganın aşağı inen kısmının devamına (izoelektrik hatla doğru) çizilen çizginin izoelektrik hatla birleşme noktası T dalgasının sonu olarak kabul edildi. Tanjant metodunun EKG üzerinde şematik çizimi Şekil 3.3'de gösterilmiştir. En az 9 derivasyonda QT süreleri ölçülüp en uzun süre (QTmaks) ile en kısa süre (QTmin) arasındaki fark milisaniye birimiyle QT dispersiyonu (QTd) olarak kaydedildi. Kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc) hesaplaması, her derivasyonda ki QT'ye Bazett formülü uygulanarak yapıldı. ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) (Bazett 1920). En uzun QTc (QTcmaks) ile en kısa QTc (QTcmin) süreleri arasındaki fark alınıp QTc dispersiyonu (QTcd) olarak kayıt edildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 PR, QT ve Tp-e intervalinin ve tanjant metodunun gösterim (Kaplan ve ark 2015)

Tp-e intervali kayıtları yapılırken göğüs derivasyonlarından repolarizasyonu iyi yansıttığı gösterilen prekordiyal derivasyonlardan biri olan V5'teki T dalgaları kullanıldı. Ölçüm sırasında T'nin tepe noktası ile izoelektrik hatla birleşme noktası arasındaki süre milisaniye olarak ölçülmesiyle Tp-e intervali elde edildi. Eğer V5'teki atımlar ölçüm için uygun değilse V6 veya V4 derivasyonlarındaki atımlar ölçüm için kullanıldı (Şekil 3.3). Ölçüm sırasında T dalgasının sonunun net olarak ayırt edilemediği durumlarda tanjant metodu ile T dalgasının sonu belirlendi Tp-e intervalinin ölçüldüğü aynı derivasyondan QT ve QTc hesaplaması da yapılarak Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları hesaplandı

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada verilerin analizleri SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) program aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların farklı değişkenler açısından sıklıkları, oranları, ortalama ve standart sapmaları betimsel istatistikler olarak sunulmuştur. Araştırma değişkenlerinin dağılımlarının normallik sayıltısını karşılayıp karşılamadığı, çarpıklık ve basıklık değerleri, histogramlar ve Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testlerinin sonuçları ile değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonuçları, araştırma değişkenlerinin normallik sayıltısını karşıladığını göstermektedir. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında, Bağımsız Gruplar için t-Testi yürütülmüştür ve grupların ortalama \pm

standart sapma değerleri, analiz sonucunda elde edilen t değerleri ve %95 güven aralığının alt sınır ve üst sınır değerleri rapor edilmiştir. Bu analizler için t testi anlamlılık düzeyi $t > 1,96$ olarak kabul edilmiştir.  grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Tek Yönlü ANOVA yrtlmştir ve ortalama \pm standart sapma değerleri, analiz sonucunda elde edilen F değeri ve %95 güven aralığının alt sınır ve üst sınır değerleri rapor edilmiştir. Bu araştırma için anlamlılık düzeyi $F > 3,18$ olarak kabul edilmiştir. Ayrıca gruplar arası karşılaştırmalarda, katılımcı sayısının yetersizliğinden dolayı ANOVA yürütülemeyen durumlarda parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis uygulanmıştır ve kritik χ^2 değeri 7,82 olarak kabul edilmiştir. Kategorik değişkenlerin farklı gruplara dağılımlarının oranları arasındaki farklılaşmaları incelemek için Ki-kare analizi yrtlmştir. Ayrıca bazı değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla Pearson korelasyon katsayısı (r) kullanılmıştır. Korelasyon incelemeleri sırasında $r < 0,2$ ise çok zayıf korele ya da korelasyon yok $r: 0,20-0,40$ arasında zayıf, $r: 0,40-0,60$ arasında orta, $r: 0,60-0,80$ arasında yüksek, $r > 0,80$ ise çok yüksek korelasyon olduğu kabul edilmiştir. Bütün analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Olguların Genel Özellikleri

Çalışmamızın örneklemini Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanılı 87 (%50) çocuk vakası ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 87 (%50) sağlıklı kontrol oluşturmaktadır. Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı vakaların 43'ü (%49,4) kız, 44'ü (%50,6) erkektir. Kontrol grubunun ise 48'i (%55,2) kız, 39'u (%44,8) erkektir. Toplam katılımcıların 91'i (%52,3) kız, 83'ü (%47,7) erkektir. Hem FMF tanılı vakalar için hem sağlıklı kontrol grubu için hem de araştırmanın bütün olguları için kız-erkek dağılım oranları incelenmiş, aralarında anlamlı bir fark olup olmadığını göstermek amacıyla üç ayrı Ki-kare analizi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar kız ve erkeklerin dağılım oranları arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir ($p>0,05$). Katılımcıların cinsiyete göre dağılımları ile ilgili bilgiler ayrıntılı olarak Tablo 4.1'de verilmektedir.

Tablo 4.1 Katılımcıların cinsiyete göre dağılım oranları

Cinsiyet	Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Vakalar		Kontrol Grubu		Tüm Örneklem	
	n	%	n	%	n	%
Kız	43	49,4	48	55,2	91	52,3
Erkek	44	50,6	39	44,8	83	47,7
Toplam	87	100	87	100	174	100

Hasta ve kontrol grubunun yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri değerlendirilmiş, iki grup arasında bu değerlerin karşılaştırılması amacıyla bir dizi Bağımsız Gruplar için t-Testi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar söz konusu değişkenlerin ortalamalarında cinsiyete bağlı anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir ($p> 0,05$). Olguların genel özellikleriyle ilgili ayrıntılı bilgi Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

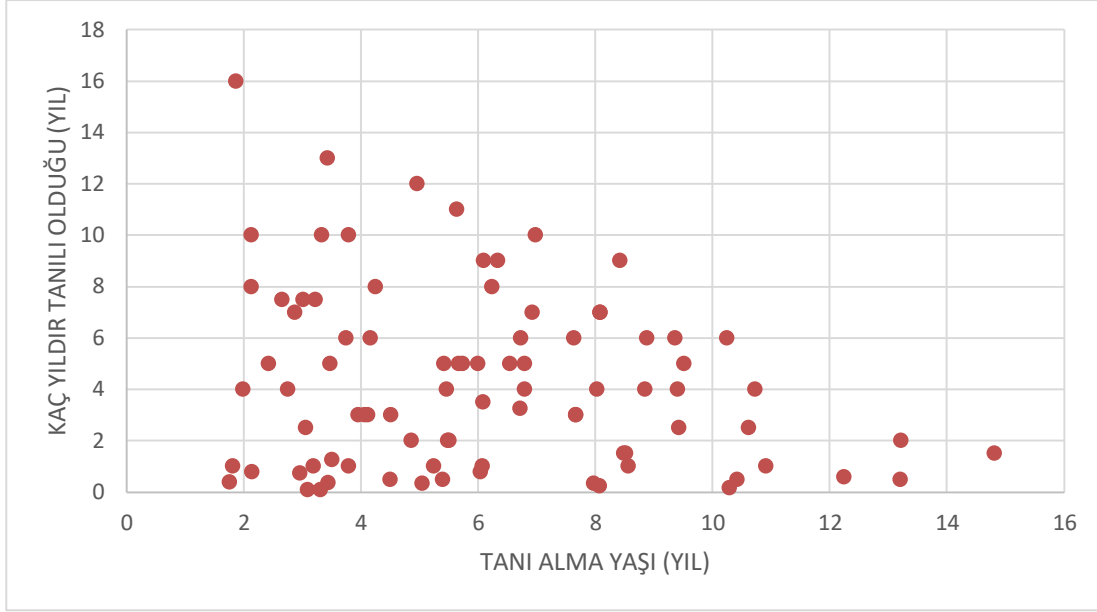
Tablo 4.2 Hasta ve kontrol grubunun genel özelliklerinin karşılaştırılması

Genel Özellikler	Hasta (n=87)		Kontrol (n= 87)		%95 Güven Aralığı		t	p
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	Alt Sınır	Üst Sınır		
Yaş (yıl)	10,348	4,022	10,038	3,939	8,82	1,501	0,513	0,608
Vücut ağırlığı (kg)	38,017	16,941	38,452	22,032	-6,316	5,446	-0,146	0,884
Boy (cm)	137,739	21,837	135,598	22,695	-4,524	8,806	0,634	0,527
Vücut Kitle İndeksi (kg/ m ²)	18,867	3,941	19,232	5,208	-1,747	1,017	-0,521	0,603
Sistolik Kan Basıncı (/mmHg)	104,66	11,758	103,22	11,886	-2,101	4,975	0,802	0,424
Diastolik Kan Basıncı (/mmHg)	65,52	11,233	66,67	9,513	-4,265	1,966	-0,728	0,467

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının tanı alma yaşı ve tanıli olma süreleri incelendiğinde, ortalama $6,07 \pm 2,97$ (min:1,75 ve maks:14,80) yaşında tanı aldıkları ve ortalama olarak $4,28 \pm 3,46$ (min:0,08 ve maks:16) yıldır tanıli oldukları bulundu. Hastaların tanı yaşı ve tanıli olma sürelerine ilişkin ayrıntılı bulgular Tablo 4.3 ve Şekil 4.1’de görülmektedir.

Tablo 4.3 Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının tanı yaşı ve tanıli olma süreleri

	n	En Düşük	En Yüksek	Ortalama	±SD
Tanı Yaşı(yıl)	87	1,753	14,807	6,067	2,969
Tanıli Olma Süresi(yıl)	87	0,080	16	4,280	3,463



Şekil 4.1 Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının tanı yaşı ve tanılı olma süreleri

4.2 Hasta Grubunun Laboratuvar Bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarının fibrinojen, C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), hemoglobin, lökosit sayısı (WBC), ortalama eritrosit hacmi (MCV), kırmızı küre sayısı (RBC), absolü nötrofil sayısı (ANS), absolü lenfosit sayısı (ALS), trombosit sayısı (PLT) ve Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO) sonuçları değerlendirildi. Laboratuvar verileri hastaların poliklinik başvuruları sırasında rutin kontrol amacıyla alınan tetkiklerinden elde edildi. Kontrol grubundan kan alınmadığı için iki grup arasında karşılaştırma yapılamadı. Hasta grubun laboratuvar değerlerinin ortalamalarına bakıldığında CRP değeri laboratuvar üst sınırından hafif yüksek bulunurken, diğer değerler normal referans değerleri arasındaydı. Ancak hasta grubu tek tek değerlendirildiğinde %17,2'sinde (n=15) ESR, %16,09'unda (n=14) CRP %8,04'ünde (n=7) fibrinojen, %20,68'inde (n=18) WBC değerlerinde ılımlı yükseklik görülmüştür. Kontrol grubunda kan tetkikleri yapılmadığı için hasta ve kontrol grubu arasında bir kıyaslama yapılamamıştır. Hasta grubun fibrinojen, CRP, sedimentasyon, hemoglobin, WBC, MCV, RBC, ANS, ALS ve PLT ölçümlerinin en düşük, en yüksek, ortalama, standart sapma değerleri ve laboratuvar referans aralığı ayrıntılı olarak Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının laboratuvar değerleri

Laboratuvar Değerleri	En Düşük	En Yüksek	Ortalama	±SD	Referans Aralığı
Fibrinojen (ug/L)	160	609	301,68	85,099	200-400
CRP (mg/L)	0,080	94,00	7,447	17,691	0-5
ESR (mm/saat)	2	62	13,47	11,197	0-20
Hemoglobin(gr/dl)	9,800	16,700	13,133	1,435	12,1-17,2
WBC(/uL)	3900	22840	8349,43	3093,076	4000-10000
MCV(Fl)	54,100	93,000	79,540	7,057	78-99
RBC (10 ⁶ /uL)	2,050	6,7600	4,943	5087,871	3,6-5,7
Nötrofil (/uL)	490	17800	4485,75	2732,904	1500-7300
Lenfosit (/uL)	1350	6610	3090,92	1041,870	1500-4000
PLT (/uL)	140000	551000	333103,45	80921,012	150000-400000
Nötrofil/Lenfosit	0,1713	5,705	1,640	1,177	

ALS: Absolü lenfosit sayısı, ANS: Absolü nötrofil sayısı, CRP: C reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, NLO: Nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı, RBC: Kırmızı küre sayısı, PLT: Trombosit sayısı, WBC: Lökosit sayısı

4.3 Hasta Grubunun Genetik İncelemelerinin Değerlendirilmesi

Hasta grupta dosyalardan elde edilen genetik analiz sonuçlarında homozigot heterozigot ve birleşik (compound) heterozigot oranları incelenmiştir. Hastaların %11,5'inde (n=10) mutasyon olmadığı, %18,4'ünde (n=16) homozigot, %17,2'sinde (n=15) heterozigot ve %25,3 (n=22) hastada birleşik heterozigot mutasyon olduğu görülmüştür. Hastaların %27,6'sının (n=24) ise genetik sonucuna ulaşılamamıştır. Bu verilerin sayı ve yüzdelik karşılıkları Tablo 4.5'de verilmiştir.

Tablo 4.5 Hasta grupta homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot oranları

	n	%
Homozigot	16	18,4
Heterozigot	15	17,2
Birleşik heterozigot	22	25,3
Mutasyon yok	10	11,5
Genetik sonucuna ulaşılamayan	24	27,6
Toplam	87	100

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının 53'ünden elde edilen genetik mutasyonların dağılımı incelendiğinde mutasyon tespit edilen hastalarda en sık M694V (36/53; %67,9) görüldüğü, bunu sırasıyla M680I(17/53; %32), R202Q (10/53; %18,8), V726A(9/53; %16,9), E148Q (5/53; %9,4), M694I(1/53; %1,8), R761H (1/53; %1,8), K695R (1/53; %1,8), A744S (1/53; %1,8) izlediği tespit edilmiştir. Genetik mutasyonların dağılımına

ilişkin ayrıntılı bilgi Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6 Hasta grupta genetik mutasyonların dağılımı

Mutasyonlar	n	%
Homozigot M694V	10	18,8
Het M694V+Het M680I	7	13,2
Het M694V	5	9,4
Het V726A	4	7,5
Het M694V+ Het R202Q	4	7,5
Het M680I	3	5,6
Het M694V+ Het E148Q	2	3,8
Het M680I+Het V726A	2	3,8
Het M694V+Het V726A	2	3,8
Het M680I+Het M694I	1	1,9
Hom V726A	1	1,9
Hom M680I	1	1,9
Hom E148Q	1	1,9
Het R202Q	1	1,9
Hom M694V+Hom R202Q	1	1,9
Hom R202Q+ Het M694V	1	1,9
Het E148Q+ Het M680I	1	1,9
Het E148Q+ Het R202Q	1	1,9
Het M694V+ Het A744S	1	1,9
Hom R202Q+Het M694V+Het M680I	1	1,9
Het M694V+ Het M680I+ Het R202Q	1	1,9
Het R761H	1	1,9
Het K695R	1	1,9
Toplam	53	100

Hom: Homozigot mutasyon, **Het:** heterozigot mutasyon

Homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot vakaların tanı yaşları arasında anlamlı farklılık olup olmadığını incelemek için Tek Yönlü ANOVA uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında tanı yaşına bağlı anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur ($p > 0,05$). Ayrıntılı bilgi Tablo 4.7 gösterilmiştir.

Tablo 4.7 Homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot vakaların tanı yaşları

	n	Ortalama	±SD	%95 Güven Aralığı		F	p
				Alt Sınır	Üst Sınır		
Homozigot	16	5,501	2,710	4,056	6,945	0,849	0,434
Heterozigot	15	6,913	3,261	5,107	8,719		
Birleşik Heterozigot	22	5,946	3,217	4,519	7,372		
Toplam	53	6,085	3,078	5,237	6,934		

4.4 Olguların Ekokardiyografik İnceleme Bulguları

Hasta ve kontrol grubunun poliklinik başvuruları sırasında ekokardiyografi (EKO) incelemeleri yapılmış, her iki grup arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelemek için bir dizi Bağımsız Gruplar için t-Testi uygulanmıştır. Söz konusu parametreler sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSd), diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), sol atriyum çapı (LA), aort kökü (Ao), sol atriyum çapının aort köküne oranı (LA/Ao), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS). Verilerimiz bu değişkenlerin ortalamalarında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir ($p>0,05$). Ayrıntılı bilgi Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8 Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

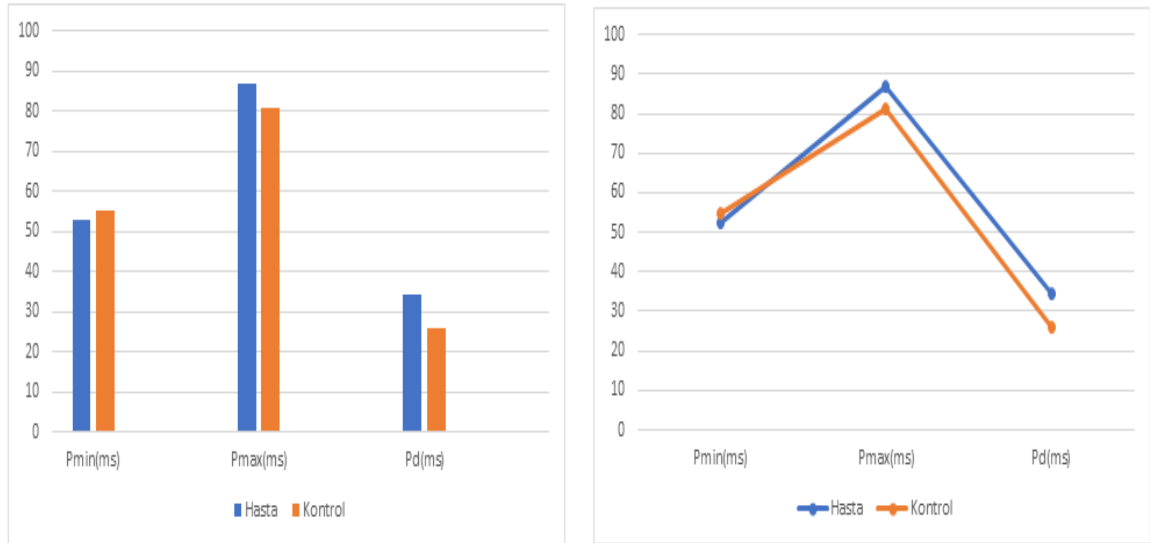
Parametreler	Grup	Ort	±SD	%95 Güven Aralığı		t	P
				Alt Sınır	Üst Sınır		
LVEDD (mm)	Hasta	39,578	5,408	-1,109	2,201	0,651	0,516
	Kontrol	39,032	5,650				
LVESD (mm)	Hasta	23,370	3,430	-1,081	1,091	0,009	0,993
	Kontrol	23,365	3,820				
IVSd (mm)	Hasta	6,919	1,172	-0,374	0,406	0,081	0,935
	Kontrol	6,903	1,421				
LVPWd (mm)	Hasta	7,821	7,387	-0,877	2,297	0,883	0,379
	Kontrol	7,111	1,292				
LA (mm)	Hasta	25,590	4,147	-1,990	,678	-0,971	0,333
	Kontrol	26,246	4,748				
AO (mm)	Hasta	20,803	3,418	-1,020	1,034	0,013	0,989
	Kontrol	20,797	3,448				
LA/AO	Hasta	1,237	0,132	-0,071	0,0108	-1,460	0,146
	Kontrol	1,268	0,144				
EF%	Hasta	71,69	3,225	-0,281	1,683	1,409	0,161
	Kontrol	70,99	3,336				
FS%	Hasta	40,38	2,746	-0,289	1,393	1,295	0,197
	Kontrol	39,83	2,874				

Ao: Aort kökü, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, IVSd: Diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı, LA: Sol atriyum çapı, LA/Ao: Sol atriyum genişliğinin aort köküne oranı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVPWd: Diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı.

4.5 Olguların Elektrokardiyografi İnceleme Bulguları

Hasta ve kontrol grubunun EKG'leri tarayıcı yardımıyla bilgisayar ortamına aktarılarak deneyimli tek bir hekim tarafından değerlendirildi. Elde edilen EKG parametreleri iki grup arasında karşılaştırıldı. Anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek amacıyla bir dizi Bağımsız Gruplar için t-Testi uygulandı. Söz konusu parametreler kalp hızı (/dk), PR süresi (ms), Pmin (ms), Pmaks (ms), Pd (ms), QTmin (ms), QTmaks (ms), QTd (ms), QTcmin (ms), QTcmaks (ms), QTcd (ms), Tp-e intervali, Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranıdır. Elde edilen sonuçlara göre hasta grubunun Pmin ($p<0,05$) ve QTcmin($p<0,001$) anlamlı şekilde düşük, Pmaks, Pd, QTd, QTcmin, QTcmaks, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri anlamlı şekilde uzun ($p<0,001$) bulunmuştur. Sonuçlarımızla ilişkin ayrıntılı bilgi Tablo 4.9 verilmiştir.

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, Pmin(ms) değerinde kontrol grubu lehine ($p<0,05$), Pmaks (ms) ve Pd (ms) değerleri ise hasta grubu lehine ($p<0,01$) anlamlı şekilde uzun bulunmuştur. Bu bulgular Şekil 4.2 de şematize edilmiştir.



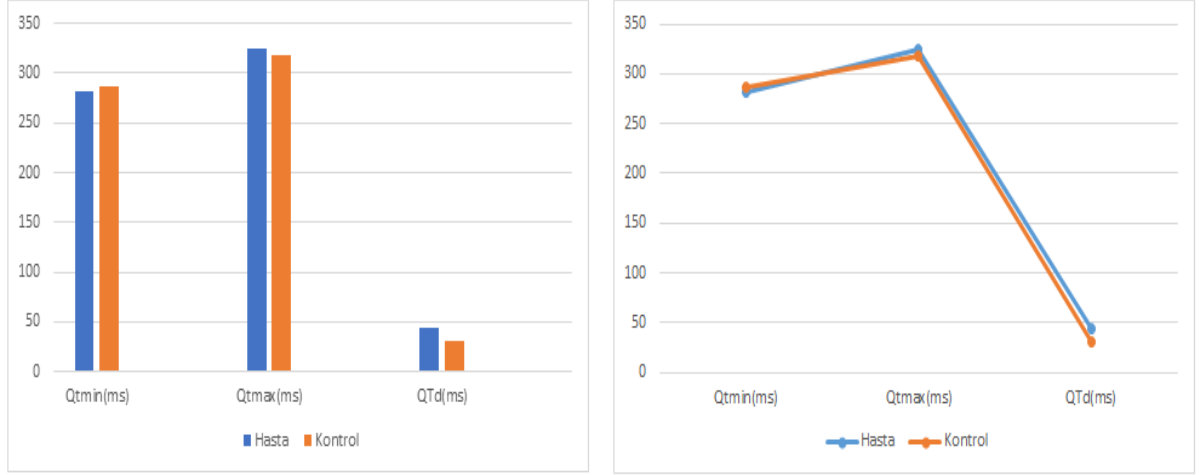
Şekil 4.2 Hasta ve kontrol gruplarında P minimum (Pmin), P maksimum (Pmaks) ve P dispersiyonu (Pd) ortalama değerleri

Tablo 4.9 Hasta ve kontrol grubunun elektrokardiyografi parametre değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Grup	Ortalama	±SD	%95 Güven Aralığı		t	p
				Alt Sınır	Üst Sınır		
Hız(/dk)	Hasta	91,390	19,333	-8,693	2,165	-1,187	0,237
	Kontrol	94,660	16,864				
PR (ms)	Hasta	122,640	15,259	-4,658	4,750	0,019	0,985
	Kontrol	122,600	16,164				
Pmin(ms)	Hasta	52,640	6,952	-4,454	-,235	-2,194	0,030
	Kontrol	54,990	7,145				
Pmaks(ms)	Hasta	86,940	8,080	3,503	8,451	4,768	0,000
	Kontrol	80,970	8,452				
Pd(ms)	Hasta	34,300	4,789	6,947	9,697	11,944	0,000
	Kontrol	25,980	4,393				
QTmin(ms)	Hasta	281,750	27,576	-12,517	4,149	-0,991	0,323
	Kontrol	285,930	28,112				
QTmaks(ms)	Hasta	325,380	27,906	-0,471	16,471	1,864	0,064
	Kontrol	317,380	28,701				
QTd(ms)	Hasta	43,630	3,431	10,988	13,380	20,112	0,000
	Kontrol	31,450	4,490				
QTcmin(ms)	Hasta	342,691	19,289	-17,926	-6,639	-4,296	0,000
	Kontrol	354,973	18,416				
QTcmaks(ms)	Hasta	396,168	21,462	-4,208	8,013	0,615	0,540
	Kontrol	394,265	19,319				
QTcd(ms)	Hasta	53,477	6,566	12,247	16,124	14,443	0,000
	Kontrol	39,292	6,388				
Tp-e(ms)	Hasta	59,360	4,477	3,243	5,953	6,698	0,000
	Kontrol	54,760	4,577				
V5QT (ms)	Hasta	307,260	28,360	-6,647	9,682	0,367	0,714
	Kontrol	305,750	26,157				
V5QTc (ms)	Hasta	374,021	23,043	-12,171	0,266	-1,890	0,061
	Kontrol	379,973	18,232				
Tp-e/QT	Hasta	0,194	0,019	0,010	0,020	5,705	0,000
	Kontrol	0,180	0,015				
Tp-e/QTc	Hasta	0,159	0,015	0,011	0,019	7,059	0,000
	Kontrol	0,144	0,013				

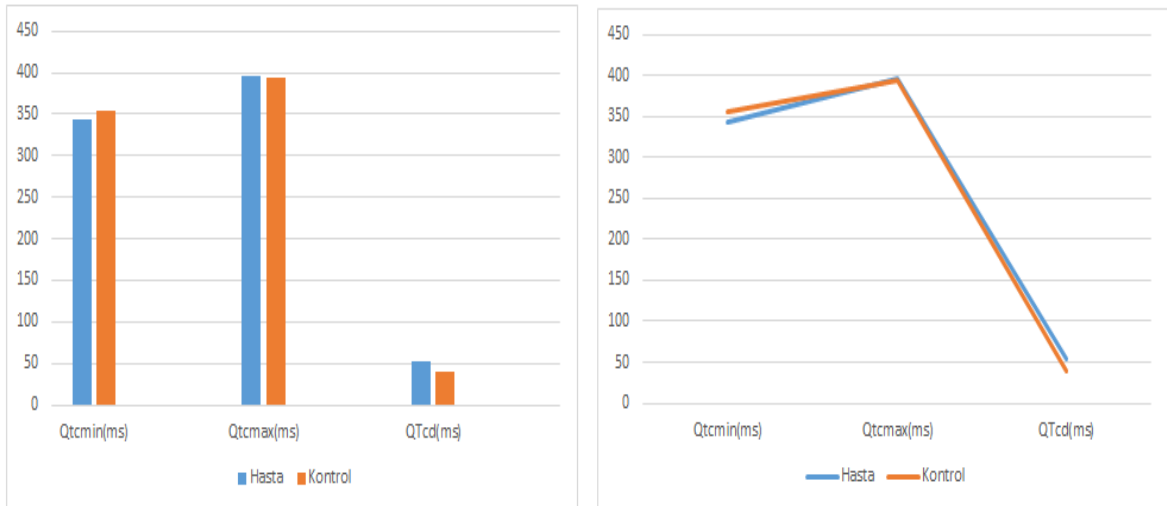
Pd: P dispersiyonu, Pmaks: Maksimum P dalga süresi, Pmin: Minimum P dalga süresi, QTcd: QTc dispersiyonu, QTd: QT dispersiyonu, QTcmaks: Maksimum QTc süresi, QTcmin: Minimum QTc süresi, QTmaks: Maksimum QT süresi, QTmin: Minimum QT süresi, V5QT: V5 derivasyonundan ölçülen QT süresi, V5QTc: V5 derivasyonundan ölçülen QTc süresi

Hasta ve kontrol olgularımızda QTd (ms) hasta grup lehine anlamlı şekilde uzun bulunurken ($p<0,001$), Qtmin (ms) ve Qtmaks (ms) değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir ($p>0,05$). Bu bulgular Şekil 4.3’de gösterilmiştir.



Şekil 4.3 Hasta ve kontrol gruplarında QT minimum (QTmin), QT maksimum (QTMaks) ve QT dispersiyonu (QTd) ortalama değerleri

Verilerimiz incelendiğinde QTcmin (ms) değeri hasta grupta kontrol gruba göre anlamlı şekilde kısa bulunurken ($p<0,001$), QTcd (ms) hasta grupta kontrol gruba göre anlamlı şekilde uzun bulunmuştur ($p<0,001$). Ancak QTcmaks değişkeni için anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$). Bu değerlerin karşılaştırması Şekil 4.4’de gösterilmiştir.



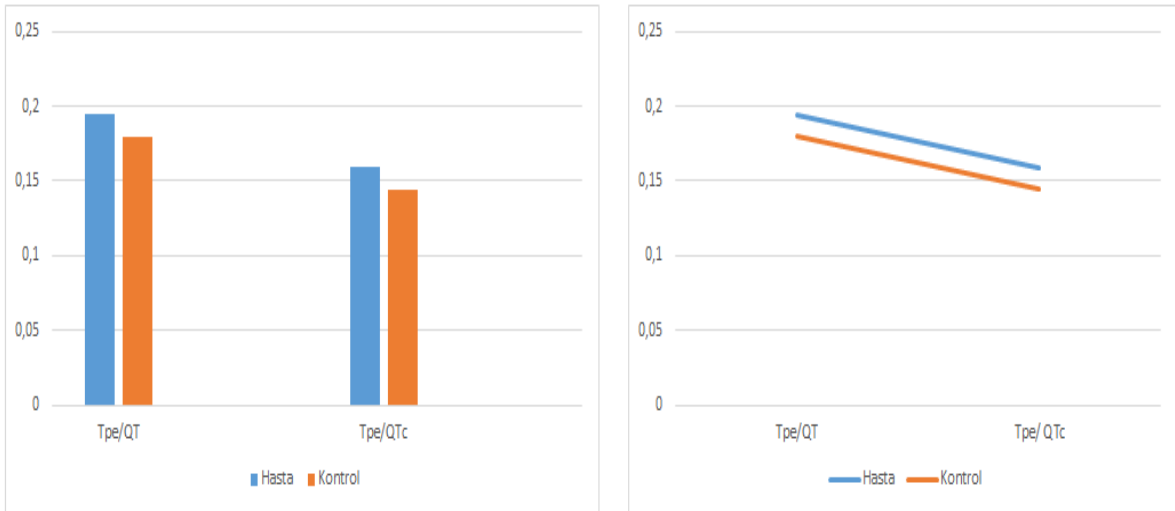
Şekil 4.4 Hasta ve kontrol gruplarında QTc minimum (QTcmin), QTc maksimum (QTcmaks) ve QTc dispersiyonu (QTcd) ortalama değerleri

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarıyla sağlıklı kontrolleri kıyasladığımız çalışmamızda Tp-e (ms) değerleri incelendiğinde, bu değerlerin iki grup arasında istatistiksel olarak farklı ve hasta grubunda daha uzun olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Bu bulgular Şekil 4.5’de gösterilmiştir.



Şekil 4.5 Hasta ve kontrol gruplarının ortalama Tp-e değerleri

Hasta ve kontrol grubunda Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları incelendiğinde her iki değerlerin de hasta grubu lehine uzadığı görülmüştür ($p<0,001$). Bu fark Şekil 4.6’de gösterilmiştir.



Şekil 4.6 Hasta ve kontrol gruplarında Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarının ortalama değerleri

Homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot mutasyona sahip ve genetik mutasyonu olmayan hastaların EKG parametreleri olan kalp hızı (/dk), PR süresi (ms), Pd (ms), QTd (ms), QTcd(ms), Tp-e intervali, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarının gruplar

arasında anlamlı farklılık gösterip göstermediğini incelemek için bir dizi Kruskal-Wallis analizi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar bu gruplar arasında söz konusu değişkenlerin sıra ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir, $p>0,05$. Bu sonuçlara ilişkin veriler Tablo 4.10’da gösterilmiştir.

Tablo 4.10 Homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot mutasyonu olan ve genetik mutasyonu olmayan hastaların EKG parametreleri

Parametreler	Hasta Grupları	n	Sıra Ortalaması	Median	CRI (%25-%75)	χ^2	p
Kalp Hızı	Mutasyon yok	10	29,80	86,00	74-105,75	0,997	0,802
	Homozigot	16	35,75	93,00	84-113		
	Heterozigot	15	30,03	89,00	82-96		
	Birleşik Heterozigot	22	31,61	88,00	76,75-101,25		
PR(ms)	Mutasyon yok	10	32,65	122,50	115-127,50	2,619	0,454
	Homozigot	16	29,97	118,00	108,50-131,50		
	Heterozigot	15	38,30	132,00	113-136		
	Birleşik Heterozigot	22	28,89	118,50	109,25-128,25		
Pd(ms)	Mutasyon yok	10	35,55	36,00	32-40	0,930	0,818
	Homozigot	16	31,34	34,00	32-39		
	Heterozigot	15	29,00	32,00	32-36		
	Birleşik Heterozigot	22	32,91	34,00	32-37		
QTd(ms)	Mutasyon yok	10	28,25	44,00	40-45	2,034	0,565
	Homozigot	16	28,88	44,00	40-44		
	Heterozigot	15	36,37	44,00	44-48		
	Birleşik Heterozigot	22	33,00	44,00	40-48		
QTcd(ms)	Mutasyon yok	10	30,65	53,25	47,65-58,28	0,075	0,995
	Homozigot	16	32,16	53,39	48,60-59,49		
	Heterozigot	15	32,67	52,34	50,83-58,48		
	Birleşik Heterozigot	22	32,05	53,17	47,77-58,48		
Tp-e(ms)	Genetik Mutasyonu	10	29,85	60,00	56-61	1,142	0,767
	Homozigot	16	36,00	60,00	60-64		
	Heterozigot	15	30,57	60,00	56-60		
	Birleşik Heterozigot	22	31,05	60,00	56-61		
Tp-e/QT	Mutasyon yok	10	31,95	0,20	0,17-0,21	1,701	0,637
	Homozigot	16	36,25	0,20	0,18-0,21		
	Heterozigot	15	27,67	0,19	0,18-0,20		
	Birleşik Heterozigot	22	31,89	0,19	0,18-0,21		
Tp-e/QTc	Mutasyon yok	10	32,75	0,16	0,15-0,17	0,134	0,988
	Homozigot	16	33,09	0,16	0,15-0,17		
	Heterozigot	15	30,97	0,15	0,15-0,17		
	Birleşik Heterozigot	22	31,57	0,16	0,15-0,17		

Pd: P dispersiyonu, QTcd: QTc dispersiyonu, QTd: QT dispersiyonu, Tp-e: Tp-e intervali

4.6 Korelasyon Analizleri

Bu çalışmada hasta grubunda araştırmanın bazı değişkenleri arasındaki korelasyonlar da incelenmiştir. İlk olarak Nötrofil/Lenfosit (NLO) oranının ve fibrinojen değerinin EKG parametrelerine [kalp hızı, PR süresi, Pd, QTd, QTcd, Tp-e intervali, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranı] etkisi analiz edilmiştir. Bulgularımız NLO ile fibrinojen değeri arasında düşük düzeyde ve pozitif bir ilişki, PR ile fibrinojen arasında ise düşük düzeyde negatif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11 Nötrofil/Lenfosit oranının ve fibrinojen değerinin hasta gruptaki EKG parametreleri ile ilişkisi (r değerleri)

	Fibrinojen	Kalp hızı	PR (ms)	Pd (ms)	QTd (ms)	QTcd (ms)	Tp-e (ms)	Tp-e/QT	Tp-e/QTc
Nötrofil/Lenfosit	0,240*	-0,018	-0,043	0,053	0,051	0,010	-0,008	-0,044	0,001
Fibrinojen	1	0,151	-0,233*	-0,068	-0,111	0,045	-0,200	-0,020	-0,197

* $p < 0,05$

EKG: Elektrokardiyografi, Pd: P dispersiyonu, QTd: QT dispersiyonu, QTcd: QTc dispersiyonu

Çalışmamızda hasta grupta EKG sürelerinin kendi arasında korelasyonları da incelenmiştir. Elde edilen korelasyon değerleri Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12 Hasta gruptaki EKG parametreleri arasındaki ilişkiler (r değerleri)

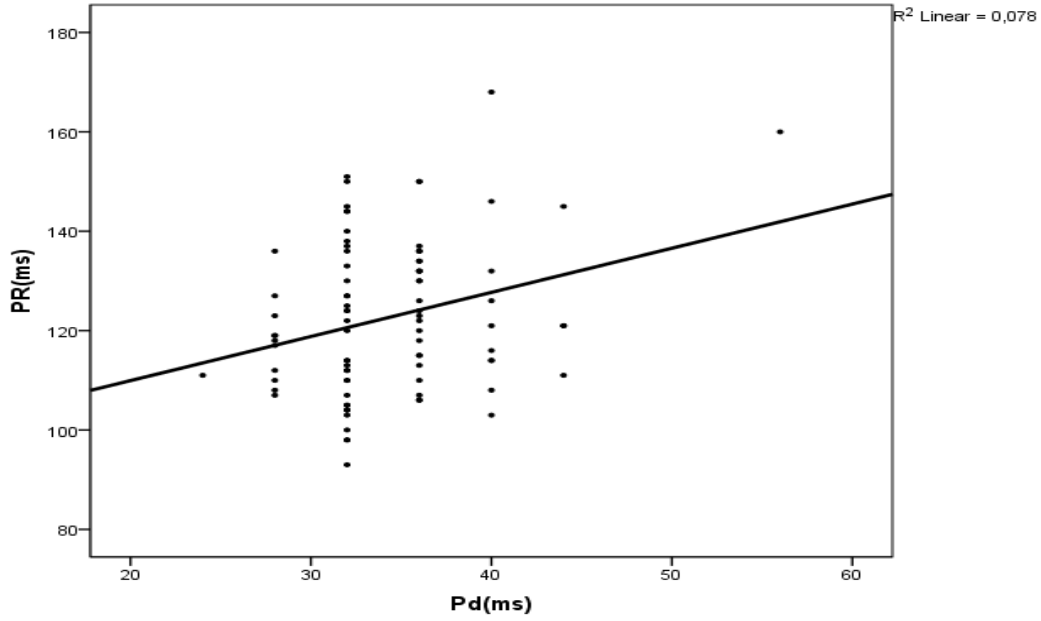
Parametreler	Hız	PR (ms)	Pd(ms)	QTd(ms)	QTcd(ms)	Tp-e(ms)	Tp-e/QT	Tp-e/QTc
Hız	1							
PR (ms)	-0,309**	1						
Pd(ms)	-0,043	0,279**	1					
QTd(ms)	-0,125	0,266*	0,720***	1				
QTcd(ms)	0,767***	-0,090	0,702***	0,881***	1			
Tp-e(ms)	-0,308**	0,220*	0,148	0,154	-0,153	1		
Tp-e/QT	0,591***	-0,108	0,086	0,019	0,507***	0,397***	1	
Tp-e/QTc	-0,502***	0,235*	0,120	0,168	-0,341**	0,741***	0,379***	1

*** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$

EKG: Elektrokardiyografi, Pd: P dispersiyonu, PR: PR aralığı, Tp-e: Tp-e aralığı, QTd: QT dispersiyonu, QTcd: QTc dispersiyonu,

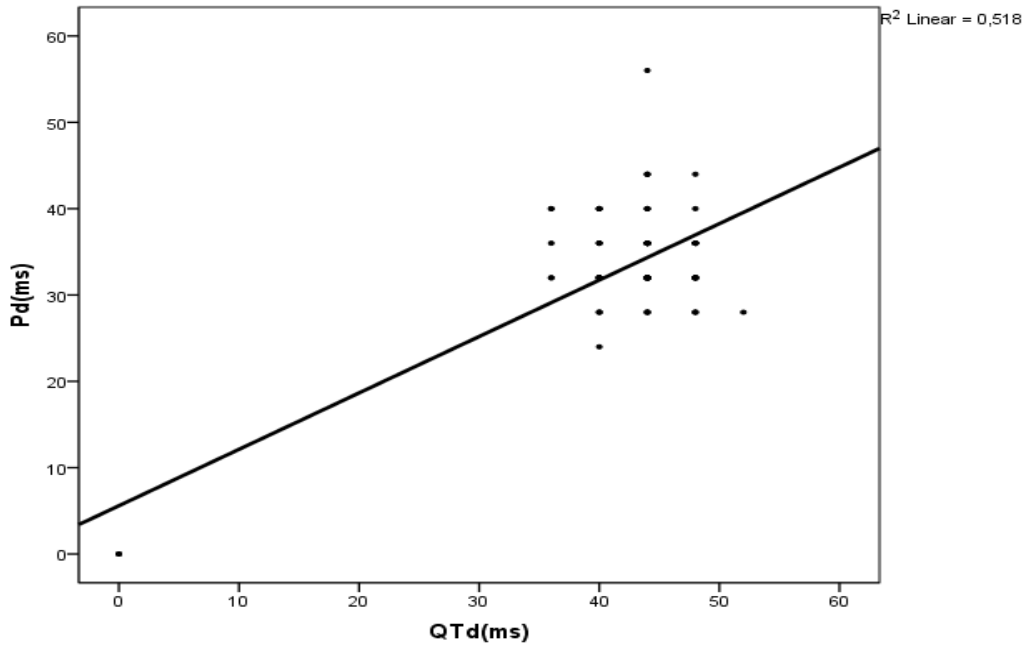
Çalışmamız kapsamında hasta grubunun EKG incelemelerinde PR ile Pd arasındaki korelasyon değeri incelenmiştir. Elde edilen sonuç iki değişken arasında

pozitif yönde ve düşük düzeyde bir ilişki olduğunu göstermektedir ($r:0,279$, $p<0,01$) (Şekil 4.7).



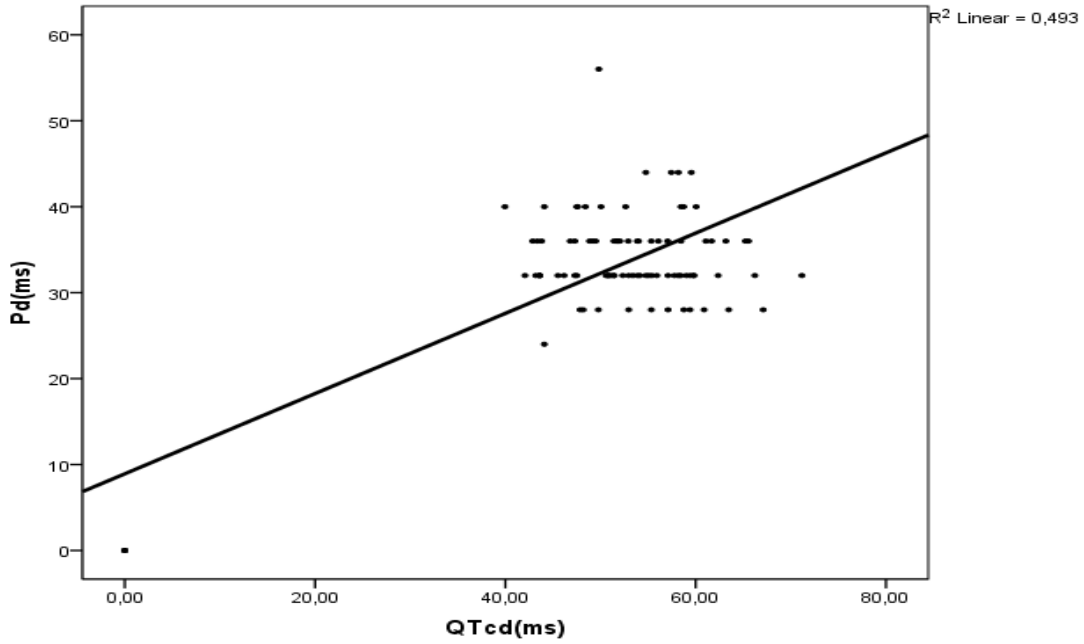
Şekil 4.7 Hasta grubunda PR aralığı (PR) ile P dispersiyonu (Pd) arasındaki korelasyonun gösterimi

Hasta grubunun EKG incelemelerinde Pd ile QTd değerleri arasındaki korelasyon incelenmiştir. Elde edilen sonuç iki değişken arasında pozitif yönde ve yüksek düzeyde ilişki olduğunu göstermektedir ($r:0,720$, $p<0,001$) (Şekil 4.8).



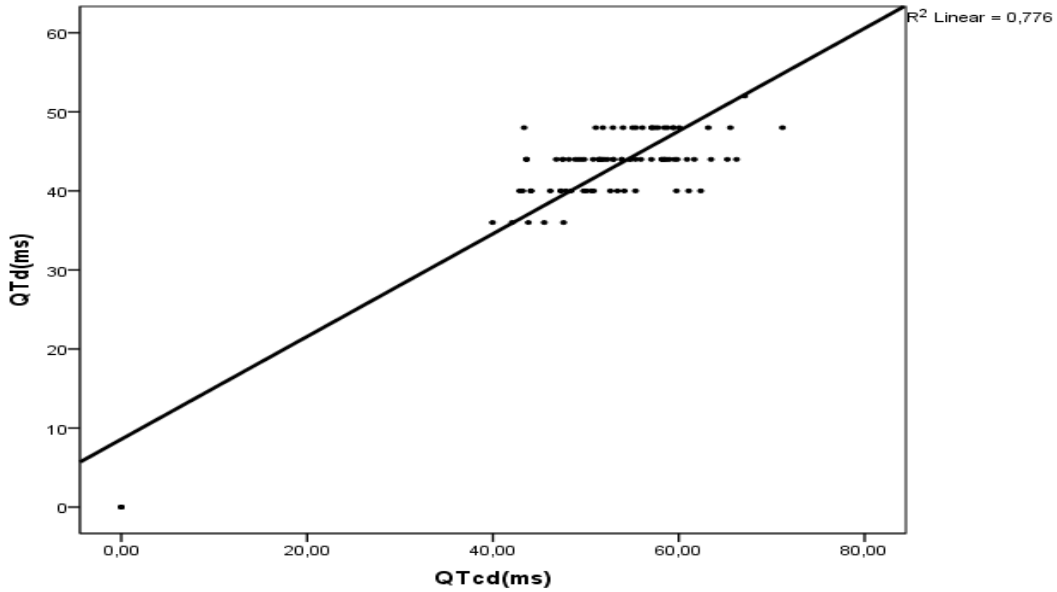
Şekil 4.8 Hasta grubunda Pd (P dispersiyonu) ile QTd (QT dispersiyonu) arasındaki korelasyonun gösterimi

Hasta grubunda Pd ile QTcd değerleri arasındaki korelasyon incelenmiştir. Elde edilen sonuç iki değişken arasında pozitif yönde ve yüksek düzeyde bir ilişki olduğunu göstermektedir ($r:0,702$, $p<0,001$) (Şekil 4.9).



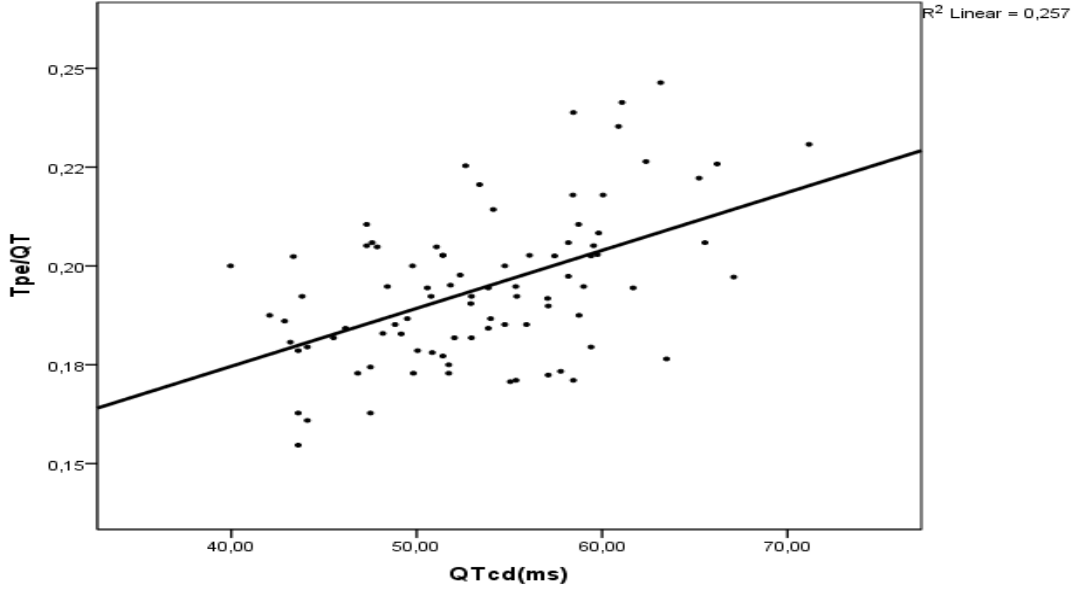
Şekil 4.9 Hasta grubunda Pd (P dispersiyonu) ile QTc dispersiyonu (QTcd) arasındaki korelasyonun gösterimi

Hasta grubunda QTd ve QTcd değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Elde edilen sonuç iki değer arasında pozitif yönde ve yüksek düzeyde bir ilişki olduğunu göstermiştir ($r:0,881$, $p <0,001$) (Şekil 4.10).



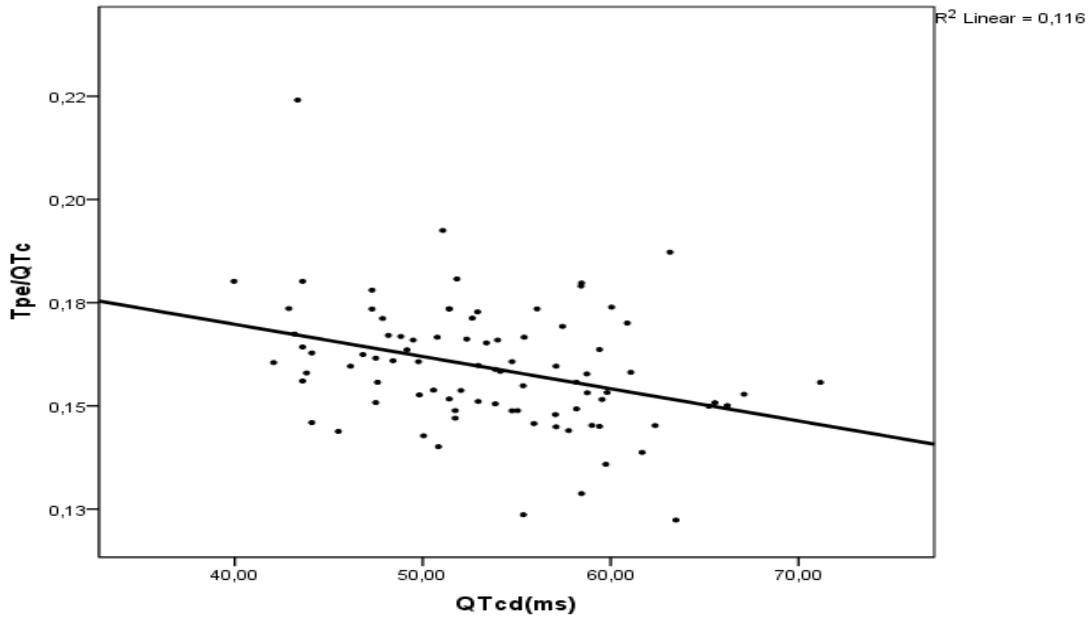
Şekil 4.10 Hasta grubunda QT dispersiyonu (QTd) ile QTc dispersiyonu (QTcd) arasındaki korelasyonun gösterimi

Çalışmamız kapsamında hasta grubunda Tp-e/QT oranı ile QTcd değeri arasındaki ilişki incelenmiştir. Elde edilen sonuç iki parametre arasında pozitif yönde ve orta düzeyde bir ilişki olduğunu göstermiştir ($r:0,507$, $p < 0,001$) (Şekil 4.11).



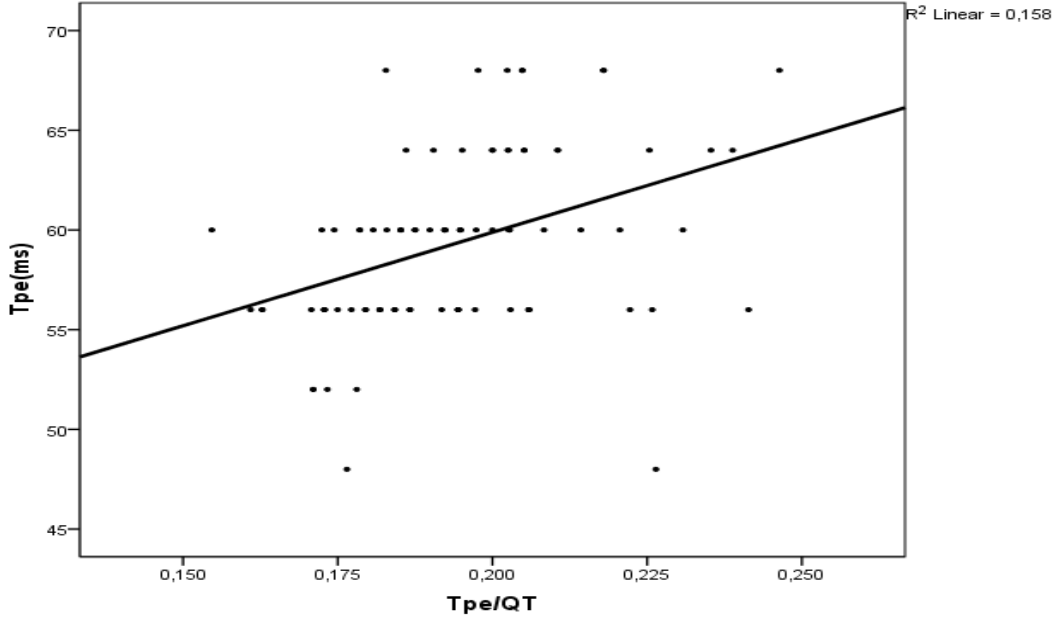
Şekil 4.11 Hasta grubunda Tp-e/QT oranı ile QTc dispersiyonu (QTcd) arasındaki korelasyonun gösterimi

Hasta grubunda Tp-e/QTc oranı ile QTcd değeri arasındaki ilişki incelenmiştir. Elde edilen sonuç iki parametre arasında negatif yönde ve düşük düzeyde korelasyon olduğunu göstermiştir ($r:-0,341$, $p < 0,001$) (Şekil 4.12).



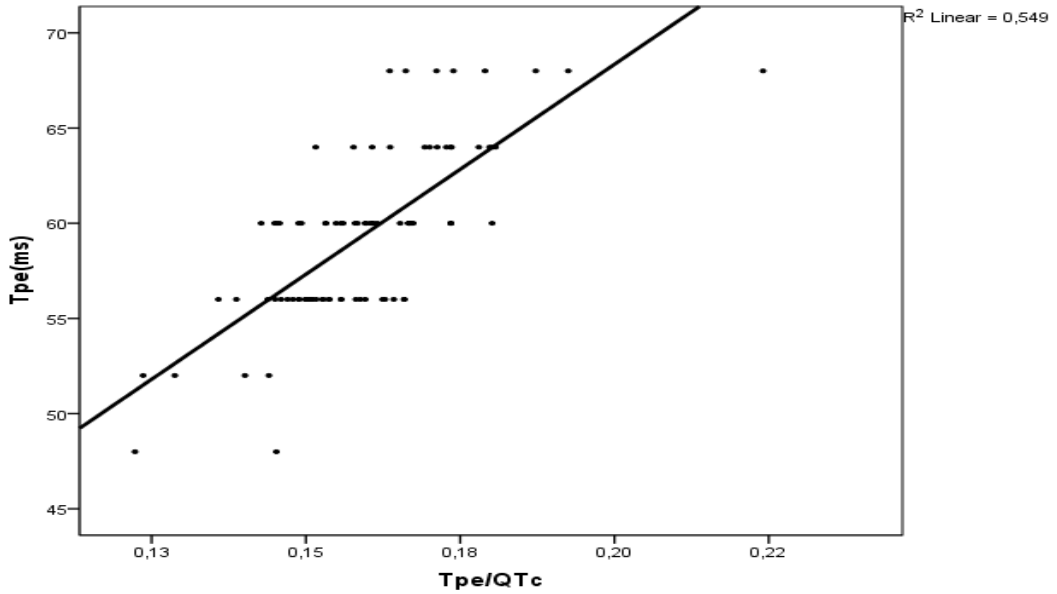
Şekil 4.12 Hasta grubunda Tp-e/QTc ve QTc dispersiyonu (Qcd) arasındaki korelasyonun gösterimi

Hasta grupta Tp-e intervali ve Tp-e/QT oranı arasındaki ilişki incelenmiştir. Elde edilen sonuç iki değişken arasında pozitif yönde ve düşük düzeyde bir ilişki olduğunu göstermektedir ($r:0,397$, $p < 0,001$) (Şekil 4.13).



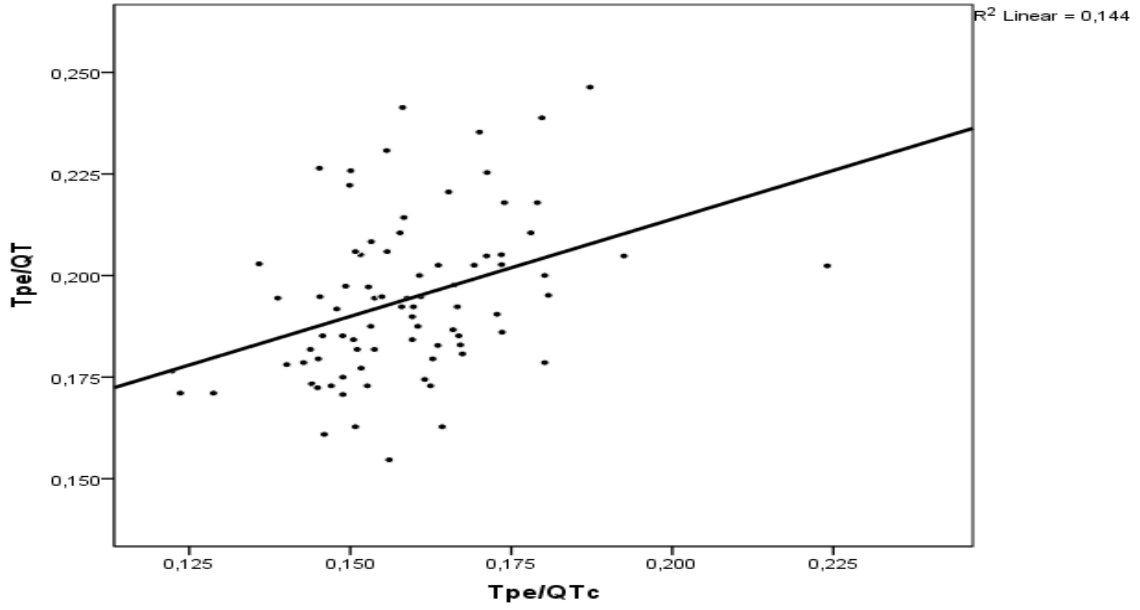
Şekil 4.13 Hasta grupta Tp-e intervali ile Tp-e/QT oranı arasındaki korelasyonun gösterimi

Çalışmamızda hasta grupta Tp-e intervali ile Tp-e/QTc oranı arasındaki ilişki incelenmiştir. Elde edilen sonuç iki değişken arasında pozitif yönde ve yüksek düzeyde bir korelasyon olduğunu göstermektedir ($r:0,741$, $p < 0,001$) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14 Hasta grupta Tp-e intervali ile Tp-e/QTc oranı arasındaki korelasyonun gösterimi

Hasta grupta $Tp-e/QT$ ile $Tp-e/QTc$ değişkenleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Elde edilen sonuç iki değişken arasında pozitif yönde ve orta düzeyde bir korelasyon olduğunu göstermektedir ($r:0,379$, $p < 0,001$) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15 Hasta grupta $Tp-e/QT$ ile $Tp-e/QTc$ oranları arasındaki korelasyonun gösterimi

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi, ateş ve artritin eşlik ettiği peritonit, plörit, perikardit gibi inflamatuvar ataklarla kendini gösteren otoinflamatuvar seyri olan genetik geçişli bir hastalıktır. Ancak bu hastaların üçte birinde atak dışı dönemlerde de inflamasyon devam etmektedir (Erken ve Erken 2018) Birçok çalışmada, sistemik kronik inflamasyonun kardiyovasküler etkilerinin artmış ventriküler aritmi riski, iletim bozukluğu ve kardiyak otonomik disfonksiyon olduğu gösterilmiştir (Yalta ve Yalta 2018, Lewek ve ark 2014). Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında da kronik inflamasyonun kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Erken ve Erken 2018)

Akut faz reaktanı olan serum amiloid A proteininden (SAA) türeyen amiloid fibrillerin organlarda birikmesi, birçok kronik inflamatuvar bozukluğun ciddi bir komplikasyonu olan sistemik amiloidozu neden olmaktadır (Lachmann ve ark 2007). Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının da en önemli komplikasyonu amiloidozdur. Biriken sekonder AA tipi amiloidoz, kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye neden olabilir (Erken ve Erken 2018).

Kalp yapılarının romatizmal inflamasyonu kendini perikardit, miyokardit veya endokardit şeklinde gösterebilir. Kalp kapakçıkları ve intrakardiyak iletim sistemi de etkilenerek atriyoventriküler (AV) blok görülebilir. Fonksiyonel bozukluklardan olan konjestif kalp yetmezliği, herhangi bir inflamatuvar romatizmal hastalığın sonucu olarak ortaya çıkabilir. Romatizmal hastalıkların uzun vadeli mortalitesi, ağırlıklı olarak kardiyovasküler komorbidite riskinin artması nedeniyle artmıştır (Braun ve ark 2017).

Kardiyak aritmiler, pek çok romatizmal hastalıkta kardiyovasküler tutulumun bir parçası olabilir, ancak FMF ile aritmi ilişkisi hakkındaki literatür verileri çelişkilidir (Ahabap ve ark 2015).

Çalışmaların çoğunda FMF’de erkek ve kadın prevalansının birbirine yakın olduğu gösterilse de erkek prevalansının kadınlara göre biraz daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Her yaş grubundan FMF’li 470 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, erkek hastaların kadınlara oranı (E/K) 3/2 olarak bulunmuştur (Sohar ve ark 1967). Aşkenazi olmayan Yahudilerde E/K oranı 1,7/1 olarak bulunmuştur (Rogers ve ark 1989). Türkiye FMF grubunun 2838 hastada yaptığı çok merkezli bir çalışmada, E/K:1,2/1 olarak bildirmişlerdir (Tunca ve ark 2005). Çocuklar üzerinde 26 hastada yapılan kısıtlı bir çalışmada da E/K oranı 1,6/1 olarak raporlanmıştır (Arslan ve ark 2013). Ülkemizde 186 çocuk hastada yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %45,2’sinin erkek, 54,8’inin kız

olduğu görülmüştür. Bu çalışmada oranın tersine döndüğü görülse de (E/K:0,82/1) erkek ve kız prevalansında büyük farklar oluşmamıştır (Abuhandan ve ark 2015). Çalışmamızda da 87 FMF hastasının %50,6'sı (44/87) erkek, %49,4'ü (43/87) kızdı (E/K:1,02/1). Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda yapılmış pek çok çalışmanın cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde, çalışmamızdaki hastaların cinsiyet dağılımının daha önce yapılmış olan çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar erken dönemde başlar. Majeed ve arkadaşları (1999) 476 FMF'li çocuk hastada yaptığı çalışmada, hastaların yaklaşık %80'inde hastalığın 10 yaşından önce başladığını bildirmişlerdir. Mimouni ve arkadaşları (2000) farklı bölgelerde yaşayan FMF hastalarını incelemişler, Türkler'de hastalığın ortalama başlama yaşını 12,3 yıl, İsrail Yahudilerinde 6,9 yıl, Ermenistan'da yaşayan Ermenilerde 8,0 yıl olarak tespit etmişlerdir. Türkiye FMF grubunun çok merkezli çalışmasında da hastalık başlangıç yaşı ortalaması 9,6 yıl olarak bildirilmiştir (Tunca ve ark 2005). Ülkemizde daha yakın tarihli 186 çocuk hastada yapılan bir çalışmada ise hastaların %60,2'sinde hastalığın 10 yaşından önce başladığı ve ortalama başlangıç yaşının 8,58 yıl olduğu bildirilmiştir (Abuhandan ve ark 2015). Bizim çalışmamızda da ortalama başlangıç yaşı 6,06 yıl olup, diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür. Bu bilgilere göre çalışmamızla birlikte ülkemizde tanı yaşının yakın zamanlı çalışmalarda düşüş gösterdiği görülmektedir. Bu durum, hastalık semptomlarının daha iyi bilinmesi, doktorların ve ailelerin hastalık konusunda daha bilinçli olması, sağlık hizmetlerine ulaşılabilirliğin kolaylaşması ve genetik incelemelerin her geçen gün artmasına bağlanabilir.

Çocukluk çağındaki kronik sistemik hastalıkların akut dönemde kilo kaybına, uzun dönemde boy kısalığına veya büyüme geriliğine neden olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda kronik sistemik hastalıklarda büyüme geriliğine yol açan en önemli faktörlerden birinin kronik inflamasyon olduğu bildirilmiştir. Ailevi Akdeniz Ateşinde de iştahsızlık, ataklar sırasında fiziksel aktivitede azalma ve inatçı subklinik inflamasyonun varlığı büyümeyi etkileyebilir (Cimaz ve ark 1997, Underwood 1999). Bazı çalışmalarda büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü salınımının, ataksız dönemde devam eden inflamasyondan etkilenebileceği bildirilse de bu hastalarda olası büyüme geriliğinin patogenezi yeterince açıklanamamıştır (Topaloğlu ve ark 2010, Koşan ve ark 2013). Çalışmamızda benzer yaş, cinsiyet dağılımına sahip hasta ve kontrol grupları arasında vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu

durum FMF hastalarımızın tanı olma sürelerinin kısa olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan çocuk FMF hastalarında tanı aldıktan sonra ileriye dönük ve uzun süreli büyüme eğrilerinin takip edileceği çalışmalar yapılırsa daha doğru sonuçların ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin en önemli komplikasyonu olan sistemik amiloidoz öncelikle böbrekleri etkilemektedir. Amiloidozun ilk bulgusu aralıklı proteinürüdür. Daha sonra proteinüri süreklilik kazanarak, nefrotik sendrom ve ilerleyen dönemlerde böbrek yetmezliğine ilerler. Amiloide bağlı nefrotik sendrom gelişen FMF hastalarında hematüri ve hipertansiyonun görülmediği bildirilmiştir (Yalçinkaya 2020). Ülkemizde 67 erişkin FMF hastası ile yapılan bir çalışmada sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır (Akbap ve ark 2015). Ailevi Akdeniz Ateşi olan çocuklarda kardiyovasküler semptomlar olmadan kardiyak tutulum olup olmayacağını araştıran bir çalışmada, FMF ve kontrol grubu hastalarına egzersiz testi yapılmış ve egzersiz sonrasında sistolik kan basıncının normal gelme zamanının FMF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı gecikme olduğu gösterilmiştir (Evrengül ve ark 2017). Aynı çalışmada egzersiz öncesi FMF ve kontrol grubu hastalarında sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Evrengül ve ark 2017). Bizim çalışmamızda da 5-10 dakika dinlenme sonrasında olguların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülmüş, daha önceki çalışmalarda olduğu gibi iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda egzersiz testi yapılmadığı için (hastalarımızın bir kısmı egzersiz testi için uygun yaşta değildi) kan basıncı değerlerine sadece istirahat halinde bakılabilmektedir. Egzersiz testiyle oluşabilecek değişiklikler araştırılmamıştır.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı klinik bulgular ile konulur. Ancak atak sırasında yükselen C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serum amiloid A (SAA), fibrinojen ve beyaz küre sayısı hastalıkla ilgili fikir verebilir. Ayrıca hastaların %30'unda atak dışı dönemde de bu göstergelerin en az birinin yüksek olabileceği ve bununla subklinik inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Yalçinkaya 2020). Yapılan bir çalışmada ataksız dönemde hem FMF taşıyıcılarının hem de FMF hastalarının, CRP ve SAA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tunca ve ark 1999). Abanonu ve arkadaşlarının (2012) yaptığı çalışmada ataksız dönemde değerlendirilen FMF hastalarında ESR kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, CRP, fibrinojen ve ferritin grupları arasında benzer bulunmuştur. Önceden

tanılı olan FMF hastalarımızı ataksız dönemde değerlendirdiğimiz çalışmamızda akut faz reaktanı parametrelerinden ortalama CRP laboratuvar sınırlarına göre hafif yüksek görülürken, ESR ve fibrinojen değerlerinde laboratuvar sınırlarına göre anlamlı yükseklik tespit edilmemiştir. Ancak hastalarımız tek tek değerlendirildiğinde 15 hastada ESR'de (>20 mm/saat), 7 hastada fibrinojen (>400 ug/L) ve 14 hastanın CRP (>5 mg/L) değerlerinde ılımlı yükseklik görülmüştür. Kontrol grubundan kan alınmadığı için ortalama laboratuvar değerleri arasında bir kıyaslama yapılamamıştır.

Ataksız dönemde FMF'li hastalarda lökosit sayılarını, mutlak nötrofil sayılarını ve trombosit düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bildiren çalışmalar vardır (Yorulmaz ve ark 2019). Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), yeni bir potansiyel inflamatuvar mediatör olarak düşünülmektedir. Son çalışmalarda hem kardiyak hem de kardiyak olmayan bozukluklarda inflamasyonu belirlemek için potansiyel bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Erişkinde yapılan bir çalışmada FMF hastalarının NLO değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve CRP değerlerinin NLO ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Aksen ve ark 2013, Zahorec 2001). Uslu ve arkadaşları (2013) NLO ile hem subklinik inflamasyon hem de amiloidoz arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla erişkin 94 FMF hastasını değerlendirmişlerdir. Hastaların tamamının atak dışı (ataktan en az 2 hafta sonra) olduğu bu çalışmada hasta grupta NLO (Ortalama: $2,06\pm 0,61$), kontrol gruba (Ortalama: $1,59\pm 0,42$) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Renal biopsi ile amiloidoz tanısı doğrulanmış 12 FMF hastanın bulunduğu aynı çalışmada amiloidozlu hastalarda NLO ortalaması $2,51\pm 0,62$, amiloidozsuz hastalarda $1,99\pm 0,58$ olarak kaydedilmiş ve iki grup kıyaslandığında NLO'nun anlamlı olarak amiloidozlu hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada yazarlar FMF'li hastalarda ataksız dönemlerde subklinik inflamasyonu göstermede ve amiloidoz gelişimini öngörmeye NLO'nun yararlı bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda FMF grubunun ortalama tam kan sayımı parametrelerinde laboratuvar referans değerlerine göre anlamlı yükseklik tespit edilmemiştir. Hasta grubunun NLO değeri ortalaması $1,64\pm 1,17$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubun laboratuvar verileri olmadığından, hasta ve kontrol grubu arasında kıyaslama yapılamamış, ayrıca literatürde çocuk FMF hastalarında NLO değeri bildiğimiz kadarıyla çalışılmadığı için literatüre uyumluluğu değerlendirilememiştir.

Ailevi Akdeniz Ateşi kalıtsal inflamatuvar bozukluklar içinde en sık görülenidir.

Genetik analiz hastalığın tanı kriterleri içerisinde bulunmaz. Ancak hastalık teşhisi, kolşisin tedavisi ve prognoz için hem klinik hem de genetik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulayan çalışmalar vardır. Ailevi Akdeniz ateşinin sık görüldüğü toplumlarda (Ermeniler, Araplar, Yahudiler ve Türkler) görülen tipik FMF vakalarında temel olarak beş mutasyon (M694V, M680I V726A, E148Q ve M694I) saptandığı ve vakaların %74'ünü oluşturduğu görülmüştür (Touitou 2001). Yılmaz ve arkadaşları (2001) klinik olarak FMF tanılı hastalarda mutasyon sıklığını belirlemek amacıyla 450 tanılı hastayı genetik olarak incelemiştir. Hastaların ise 263'ünde (%58,44) iki allelde mutasyon tespit edilmiş, bunların 179'u (%39,77) aynı mutasyon için homozigot, 84'ü (%18,66) mutasyonların farklı kombinasyonları için compound (birleşik) heterozigot bulunmuştur. Aynı çalışmadaki hastaların 83'ü (%18,44) bir mutasyon için heterozigot olduğu gösterilmiş ve 104 hastada ise (%23,11) mutasyon saptayamamışlardır. En sık tespit edilen mutasyonlar sıklık sırasına göre M694V (%51,55), M680I (%9,22), E148Q (%3,55), V726A (%2,88) ve M694I (%0,44) şeklinde sıralanmıştır. Aynı çalışmada Türk popülasyonundaki taşıyıcılık oranını belirlemek amacıyla sağlıklı 100 birey değerlendirilmiş ve taşıyıcılık oranını %20 olarak bildirilmiştir. Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı Arap ve Yahudilerin incelendiği bir çalışmada ise M694V mutasyonu, Aşkenazi olmayan tüm Yahudilerde tespit edilirken, Müslüman Arap hastaların yalnızca %28'inde görülmüştür. Arap popülasyonunda ise M680I mutasyonu (%44) nispeten daha sık gözlenmiştir. Aynı çalışmada homozigot M694V mutasyonu olan hastaların diğer FMF hastalarına göre, anlamlı olarak hastalığı daha şiddetli geçirdiği, daha erken başladığı ve daha yüksek sayıda atak ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Brik ve ark 1999). Türkiye'de yapılan başka bir kohort çalışmasında 2067 FMF şüphesi olan hasta incelenmiş, mutasyon saptanan 1044 (%50,5) hastanın 176'sı (%16,85) homozigot, 314'ü (%30,1) compound heterozigot, 546'sı (%52,25) heterozigot, 8'inde (%0,76) diğer mutasyon formları tespit edilmiştir. En sık görülen mutasyonlar M694V, M680I, E148Q ve V726A olduğu gösterilmiştir (Dündar ve ark 2011). Türkiye FMF grubunun çalışmasında (Tunca ve ark 2005) da en sık M694V (%51,4) mutasyonu görülmüş bunu M680I ve V726A mutasyonları izlemiştir. Ayrıca aynı çalışmada M694V/M694V genotipine sahip hastaların, diğerlerine göre daha erken başlangıç yaşına ve daha yüksek artrit ve artralji sıklığına sahip oldukları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da 87 FMF tanılı çocuk hastanın 16'sinin (%18,4) aynı allel için homozigot, 22'sinin (%25,3) compound heterozigot, 15'inin (%17,2) heterozigot

mutasyona sahip olduğunu tespit edilmiştir. Hastalarımızın 10'unda (%11,5) mutasyon tespit edilmezken, 24 (%27,6) hastanın genetik sonuçlarına ulaşılamamıştır. Mutasyon saptanan hastalarımızın (n=53) sonuçları incelendiğinde en sık M694V (36/53; %67,9) görüldüğü, bunu sırasıyla M680I (17/53; %32), R202Q (10/53; %18,8), V726A (9/53; %16,9), E148Q (5/53; %9,4), M694I (1/53; %1,8), R761H (1/53; %1,8), K695R (1/53; %1,8), A744S (1/53; %1,8) izlediği tespit edilmiştir. Verilemiz literatür bilgisiyle kıyaslandığında küçük farklılıklar olmasına rağmen genel olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak hastalarımızın tanı yaşının mutasyonla ilişkisi incelendiğinde homozigot, heterozigot ve compound heterozigot mutasyona sahip hasta grupları ile tanı yaşı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bunun sebebinin hasta sayısının kısıtlılığına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla sayıda hastanın olduğu ve olguların genetik verilerinin daha ulaşılabilir olması durumunda anlamlı bulguların ortaya çıkacağı kanaatindeyiz.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında organlarda biriken sekonder AA tipi amiloidozun ve kronik inflamasyonun kardiyak hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Erken ve Erken 2018). Subklinik inflamasyon, farklı otoinflamatuvar hastalıklarda aterosklerozun patogeneğinde önemli bir rol oynar ve kardiyovasküler mortalitenin insidansını artırır (Roman ve ark 2003). Karaman ve arkadaşları (2017) yaptığı çalışmada sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), sol atriyum çapı (LA), diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSd), diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümlerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptamamışlardır. Geleneksel Doppler, doku Doppler, M mode ve standart Doppler ekokardiografi (EKO) incelemelerinin birlikte kullanıldığı bir başka çalışmada, FMF hastaları ile kontrol grubunda sol ventrikül sistolik ve diyastolik boyut ve fonksiyonları, sol ventrikül kitlesi, fraksiyonel kısalması ve ejeksiyon fraksiyonu normal sınırlarda ve birbirine benzer bulunmuştur. Sağ ventrikül fonksiyonlarının geleneksel Doppler incelemesinde de FMF hastaları ile kontrol grubun sonuçları benzer olmasına rağmen doku Doppler incelemesinde sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonları FMF hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük tespit edilmiştir. Bu çalışma FMF'li çocuklarda ataksız dönemde sol ventrikül disfonksiyonu ve perikardiyal efüzyon bulunmamasına rağmen sağ ventrikül diyastolik fonksiyon indekslerinin bozulduğunu göstermiştir (Özdemir ve ark 2012). Baysal ve arkadaşları (2009) da FMF'li 29 çocuk hastada geleneksel Doppler ve doku Doppler görüntüleme kullanarak sol

ventrikül diyastolik fonksiyonlarını incelemişlerdir. Sol ventrikül (LV) boyutları, LV ejeksiyon fraksiyonu ve LV fraksiyonel kısalma değerleri FMF hastaları ve sağlıklı kontrollerde normal sınırlarda bulunmuş ve her iki grup arasında bu değerlerde anlamlı fark gösterilmemiştir. Tavit ve arkadaşları (2008) FMF hastalarında sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarını doku Doppler görüntüleme ile değerlendirmişler ve FMF hastalarında sistolik fonksiyonların hasta ve kontroller arasında benzer olmasına rağmen sol ventrikül diyastolik fonksiyon indekslerinin bozulduğunu göstermişlerdir. Ahbap ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada ise FMF hastalarının EF düzeyi ve sol ventrikül kitle indeksi anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, diğer kardiyak parametrelerde (LVESD, LVEDD, IVSd, LVPWd) fark gözlenmemiştir. Çalışkan ve arkadaşları (2007) ise FMF hastalarında koroner mikrovasküler fonksiyonun ve LV diyastolik fonksiyonun bozulduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada yazarlar koroner akım rezervininin bozulmasının diyastolik disfonksiyon mekanizması ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Ailevi Akdeniz Ateşi'nde diyastolik disfonksiyon geliştiren bir başka olası mekanizma ateroskleroz olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda hasta ve kontrol olgularının standart (iki boyut M mode ve akım/renkli Doppler) EKO ile LVEDD, LVESD, LA, Ao, IVSd, LVPWd, EF ve FS ölçümleri yapılarak, LA/Ao oranları hesaplanmıştır. Bu değerlerin olgularda normal sınırlarda olduğu görülmüş, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda daha çok kalp ileti sistemi üzerine yoğunlaşıldığı için standart EKO inceleme yanında diğer detaylı kalp fonksiyon incelemeleri (Doku Doppler, strain, strain rate vb) yapılmamıştır. Ancak incelediğimiz kadarıyla kalp yapılarında hasta ve kontrol grubu arasında fark tespit edilmemiş, standart kalp (EF-FS) fonksiyonları açısından da fark saptanmamıştır. Bu nedenle daha fazla sayıda hastayı içeren uzun süreli ve detaylı kalp fonksiyonlarının dahil edildiği çalışmalar yapılırsa FMF'li hastaların kalp fonksiyonları hakkında daha doğru sonuçların elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Kalp kasının kasılma ve gevşemesi, miyokardiyal hücrelerin depolarizasyon ve repolarizasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu elektriksel değişiklikler, ekstremiteler ve göğüs duvarına yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kaydedilir ve bir elektrokardiyogram (EKG) oluşur. Elektrokardiografi ile miyokardiyal hücrelerin depolarizasyon ve repolarizasyon döngüsü arasındaki voltaj farklılıkları kaydedilebilir (Meek ve Morris 2002, Kligfield ve ark 2007).

Kardiyovasküler etkilenmeler otoimmün romatizmal hastalıklarda mortalite ve

morbiditenin en önemli sebeplerindendir. Bu olumsuz etkilerin başlıca nedenleri, ateroskleroz, kalpte küçük damar vaskülit, iletim sisteminde dejenerasyon ve endokardiyum hasarındır. Ritim ve ileti bozuklukları da otoimmün romatizmal hastalıklarda kardiyak tutulumun önemli belirtilerinden olduğu bildirilmiştir (Seferović ve ark 2006). Ancak literatürde FMF hastalarında repolarizasyon anormallikleri veya aritmi eğilimi olup olmadığı konusunda fikir birliği yoktur (Ahbap ve ark 2015). Son yıllarda, bazı ventriküler repolarizasyon belirteçlerinin (QT, QTd, QTc, QTcd ve Tp-e ölçümleri) çeşitli klinik koşullarda malign kardiyak aritmileri tahmin etmek için yararlı olduğu bulunmuştur (Castro-Torres ve ark 2015). Ayrıca atriyal iletimdeki farklılığı yansıtan P dispersiyonu (Pd) ölçümleri de atriyal fibrilasyonu öngörmede kullanılan bir parametre olmuştur (Perzanowski ve ark 2005). Ancak literatür tarandığında atriyal ve ventriküler aritmi riski belirteçlerine yönelik erişkinde yaygın çalışmalar olmasına rağmen FMF’li çocuk hasta grubunda kısıtlı sayıda çalışmaya rastlanılmıştır.

Elektrokardiyografi de P dispersiyonu (Pd), maksimum ve minimum P dalga süreleri arasındaki fark olarak hesaplanır. Bu fark sinüs uyarılarının homojen olmayan atriyal iletimini yansıttığına inanılan bir EKG parametresidir (Aytemir ve ark 2000). Atriyal aritmiyi özellikle de atriyal fibrilasyonu öngörmede kullanılan Pd ile ilgili farklı hasta gruplarında çalışmalar mevcuttur. Belirgin kalp hastalığı olmayan romatizmal hastalarda, hipertansiflerde, koroner arter hastalığı olanlarda, koroner arter baypas ameliyatı geçiren hastalarda ve konjenital kalp hastalarında atriyal fibrilasyon riskinin değerlendirilmesinde Pd’u kullanılmıştır (Okutucu ve ark 2016). Ülkemizde yapılan bir çalışmada artmış inflamatuvar aktivitenin atriyal fibrilasyonun patofizyolojik bir özelliği olduğu temeline dayanarak FMF’li hastalarda P dalga süreleri ve Pd incelenmiştir. Yapılan bu erişkin çalışmasında Pmaks ve Pd, kontrollere kıyasla FMF hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu hastalarda artmış inflamatuvar aktivitenin atriyal ileti süresini uzattığını ve atriyal ileti heterojenitesine neden olduğunu göstermiştir. Yazarlar FMF’in atriyal fibrilasyonun gelişmesine veya nüksüne katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir (Acar ve ark 2009). Amiloidoz gelişmeyen FMF’li çocuk hastalarda yapılan başka bir çalışmada da Pd kontrol grubuna göre uzun bulunmuştur (Arslan ve ark 2013). Akçay ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada erişkin FMF hastalarında Pmaks ve Pd sürelerinin kontrol olgularına göre daha yüksek olduğu ve bu verilerinde FMF’de intra ve interatriyal elektromekanik gecikmeyi yansıttığı düşünülmüştür. Ancak Nussivonitch ve arkadaşlarının (2011) erişkin FMF

hastalarında yaptığı çalışmada, P dalga süreleri ve Pd açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Almanya’da yaşayan FMF tanısı ile takipli 30 Türk göçmende yapılan kısıtlı bir çalışmada ise Pmaks, Pmin, Pd değerleri kontrol grupla benzer bulunmuştur (Giese ve ark 2014). Görüldüğü gibi bu konuda literatürdeki veriler çelişkilidir. Özellikle çocuk popülasyonunda FMF ile Pd ilişkisini araştıran az sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Bizim çalışmamızda hasta grupta Pmin değeri kontrol gruba göre istatistiksel olarak düşük bulunurken, Pmaks ve Pd değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ailevi Akdeniz Ateşi’nde varolduğu düşünülen kronik inflamasyonun, atriyal fibrozise katkıda bulunabileceğini düşünüyoruz. Bu durumunda atriyal ileti süresinin uzamasına, atriyal miyokarda elektriksel heterojeniteye ve ileti hızı değişkenliklerine neden olduğu kanaatindeyiz. Bulgularımız FMF’li çocuk hastaların artmış atriyal aritmi riski açısından takibinin faydalı olacağını desteklemektedir.

Malign ventriküler aritmiler, ani kardiyak ölümün yaygın bir nedenidir. Görünüşte sağlıklı bireylerde görülebildiği gibi, belirgin kardiyak tutulumu olmayan tıbbi durumlarla da ilişkilendirilebilirler. Ventriküler repolarizasyon belirteçleri, 12 derivasyonlu EKG aracılığıyla analiz edilerek ventriküler aritmilerin görünümünü tahmin etmek için kullanılan parametrelerdir. QT aralığı, düzeltilmiş QT (QTc) ve QT(c) dispersiyonu [(QTd):(QTcd)] son yıllarda bu amaçla kullanılan önemli belirteçlerden olmuşlardır (Castro Torres ve ark 2015). QT dispersiyonu (QTd) 12 derivasyonlu EKG’de maksimum ve minimum QT aralığı arasındaki fark olarak tanımlanır ve ventriküler miyokardiyumun üç boyutlu yapısındaki repolarizasyon süresinin heterojenitesini gösterir (Macfarlane 1998, Antzelevitch ve ark 1998). Ailevi Akdeniz Ateşi nedeniyle takip edilen hastalarda da ventriküler aritmi riski araştırılırken ventriküler repolarizasyon belirteçleri kullanılmıştır. Ülkemizde erişkinde yapılan bir çalışmada FMF hastaları ile sağlıklı kontroller kıyaslamış, QT ve QTc iki grup arasında benzer bulunurken QTd hasta grupta daha uzun bulunmuştur. Aynı çalışmada renal biopsi ile doğrulanmış amiloidoz gelişen hastalarda, amiloidoz gelişmeyen gruba göre QTd daha da yüksek bulunmuştur. Bu bulguların amiloid fibrillerin miyokardiyum ve otonom sinir sistemi içinde olası birikiminin bir sonucu olarak, aritmi ve iletim bozuklukları oluşturabileceğini bildirmişlerdir (Ahbap ve ark 2015). Akçay ve arkadaşlarının (2009) yaptığı erişkin çalışmasında da FMF hastalarında QTd, QTcd kontrol olgularına göre yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada QTmaks ve QTcmaks hasta grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunurken QTmin ve QTcmin iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Sistemik lupus eritematozus, spondilartropatiler gibi FMF dışındaki otoinflamatuvar hastalıklarda da QT dispersiyonun artışına işaret eden çalışmalar vardır. Bu hastalıklardaki sistemik inflamasyonun kardiyak ileti sistemini etkilediği ve bunu da miyokardiyal inflamasyon, fokal fibroz ve iskemi ile yaptığı düşünülmektedir. (Eisen ve ark 2009). Ancak literatür tarandığında FMF hastalarında subklinik kardiyak hastalık hala tartışmalıdır. Nussinovitch ve arkadaşları (2010) erişkin FMF hastalarında yaptığı çalışmada hasta ve kontroller arasında ortalama QT, QTc, QTd ve QTcd açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemişlerdir. Aynı yazarlar daha sonraki yıllarda artmış inflamatuvar yükün anormal repolarizasyonla ilişkili olup olmadığını değerlendirmek amacıyla kolşisine yanıt veren ve kolşisine dirençli FMF hastalarında QTd ölçümleri yapmışlardır. Ancak yine iki grup arasında benzer sonuçlar elde etmişlerdir (Nussinovitch ve ark 2012). Ülkemizde kısıtlı sayıda erişkin hasta ile yapılan bir çalışmada da herhangi bir ventriküler repolarizasyon parametresinde hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Topal ve ark 2011). Çocuklarda kardiyak otonom işlevlerin değerlendirildiği bir çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında ortalama QT ve QTc, QTd ve QTcd açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Şahin ve ark 2016). Bizim çalışmamızda da hasta grubu olgularında QTd ($p<0,001$) ve QTcd ($p<0,001$) sürelerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ve QTcmin değerinin ise anlamlı olarak düşük ($p<0,001$) olduğu bulunmuştur. Ventriküler repolarizasyon değişkenliğini gösteren QTd ve QTcd'nin hasta grupta yüksek bulunması, çocuk FMF hastalarında artmış ventriküler aritmi riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ailevi Akdeniz Ateşi kronik inflamatuvar aktivite ile karakterize bir hastalık olduğu bilindiğinden hem sistemik inflamasyon ve inflamasyona sekonder gelişen kardiyak amiloidosizin ventriküler ileti sisteminde değişikliklere neden olabileceği düşünülmüştür. Literatürde FMF'li çocuk hastalarda QT süreleri ile ilişkili ventriküler repolarizasyon parametrelerinin az sayıda çalışmada kullanıldığı görülmüştür. Bulgularımız ışığında FMF'li çocuk hastaların kontrolleri sırasında ventriküler aritmi riski açısından da dikkatli olunması gerektiği kanaatindeyiz.

T dalgası, EKG'de ventriküler repolarizasyonun bir belirtecidir ve son çalışmalar T dalgasının tepe noktasından sonuna kadar olan aralığın (Tp-e aralığı) ventriküler repolarizasyonun transmural dağılımına karşılık geldiğini göstermektedir. Ventriküler repolarizasyon parametrelerinin ventriküler aritmiler için bir gösterge olduğu ve Tp-e

aralığının da noninvaziv bir aritmojenik indeks olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. Tp-e/QT oranı da toplam repolarizasyon süresine göre repolarizasyon dağılımının bir tahminini sağlar. Yani ventriküler repolarizasyonun transmural dağılım (Tp-e) ve uzaysal dağılım (QT) değerlerini içerir. Bu oran kalp hızındaki fizyolojik değişikliklerden Tp-e'ye göre daha az etkilenen bir indekstir (Gupta ve ark 2008, Kors ve ark 2008). Sol ventrikülün transmural eksenini en iyi yansıtan prekordiyal derivasyonlardan ölçülür ve sağlıklı erişkin popülasyonda ölçülen Tp-e/QT'nin ortalama değeri $0,21 \pm 0,03$ ve aralığı 0,15 ile 0,25 arasındadır (Gupta ve ark 2008). Literatürde erişkin FMF'li hastalarda kardiyovasküler risk beklentisini analiz etmek için Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc parametreleri kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Karaman ve arkadaşlarının (2017) erişkin 66 FMF hastasında yaptığı çalışmada kontrol olgulara göre her üç parametre de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ülkemizde yine erişkinde yapılan başka bir çalışmada FMF'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre Tp-e aralığı, Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranı anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Aynı çalışmada FMF hastaları, renal biopsi sonuçlarına göre amiloidoz olan ve olmayan şeklinde gruplanmış, amiloidoz gelişen grupta bu parametreler daha da uzun bulunmuştur (Ahbap ve ark 2015). Akçay ve arkadaşları (2009) yaptığı çalışmada da Tp-e intervali FMF hastalarında kontrol grubuna göre uzun bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada yeni tanı almış FMF hastalarında bir yıllık kolşisin tedavisinin ventriküler repolarizasyon parametreleri üzerine etkisi değerlendirilmiş, tedavi sonrasında hem Tp-e'nin ($p:0,02$) hem de Tp-e/QT oranının ($p:0,01$) anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Bu bulgular yeni teşhis edilmiş FMF hastalarında kolşisin tedavisinin, hastalıkla ilişkili inflamasyonu azaltarak ani kardiyak ölüm riskini azaltabileceği sonucunu düşündürdüğünü belirtmişlerdir (Ocal ve ark 2020). Bilgimiz dahilinde literatürde çocuk FMF hastalarında EKG'de Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc parametreleriyle ilişkili herhangi bir çalışmaya rastlanılmadı. Bizim çalışmamızda hasta grubunda Tp-e intervali, Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranı kontrol gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Hasta grubunda transmural repolarizasyon göstergelerinin (Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc) diğer ventriküler repolarizasyon parametreleriyle (QTd ve QTcd) birlikte kontrol gruba göre yüksek bulunması artmış ventriküler aritmi riskini desteklemektedir. Bunun mekanizması henüz bilinmese FMF'de sistemik inflamasyonun Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc parametrelerine de etki ettiği kanaatindeyiz. Çocuk FMF hastalarını takip eden klinisyenlerin istenmeyen kardiyak sorunlarla karşılaşmaması için hastaların rutin kardiyolojik takiplerinde bu

elektrokardiyografi parametrelerinin kullanılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı çocuk hastalarda mutasyon gruplarının [homozigot, heterozigot, compound (birleşik) heterozigot mutasyonu olan ve genetik mutasyon saptanmayan] EKG parametreleri üzerine etkisini incelediğimizde gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bulgularımıza göre FMF hastalığının kalp ileti sistemi üzerine etkisinde mutasyonun olup olmadığı veya hangi grup mutasyonunun olduğunun herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Ancak bu konuda mutasyon tiplerinin de olduğu ve daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Ailevi Akdeniz Ateşi atakları sırasında inflamasyon parametrelerinden olan lökosit, CRP ve fibrinojen değerlerinde yükseklik bulunur. Bu parametreler FMF'in tanı kriterlerinden değildir ancak hastalıkla ilgili fikir verebilir (Shohat ve Halpern 2011). Ayrıca nötrofil/lenfosit oranının (NLO) kronik sistemik inflamasyonu tanımlamak için kullanılabilir güvenilir bir belirteç olduğu bulunmuştur (Özer ve ark 2015). Ailevi Akdeniz Ateşi'indeki sistemik inflamasyonun kardiyak aritmi üzerinde etkileri konusunda tartışma devam etmektedir. Ayrıca literatürde FMF hastalarında, inflamasyon parametreleri ile EKG parametrelerinin ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışmaya rastlanıldı. Ahabap ve arkadaşları (2015) yaptığı çalışmada erişkin FMF hastalarının Tp-e değeri ile ESR, CRP ve fibrinojen düzeyleriyle arasında anlamlı bir korelasyon görülmediğini bildirmişlerdir. Karaman ve arkadaşları (2017) inflamatuvar belirteçlerin FMF hastalarında düzeltilmiş Tp-e (cTp-e) aralığı üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve uzamış cTp-e'nin ESR, CRP ve NLO ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Akçay ve arkadaşları da (2009) EKG parametreleriyle akut faz reaktanları arasındaki ilişkiyi incelemiş QTcd ile CRP ve ESR arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon bulmuşlardır. Çalışmamızda da hasta grubunda fibrinojen düzeyi ve NLO değerlerinin kendi arasında ve EKG parametreleriyle ilişkisi incelenmiştir. Nötrofil/Lenfosit oranı ile fibrinojen değeri arasında düşük düzeyde ve pozitif bir ilişki saptanmıştır. Atak dışı dönemde bakılan NLO ve fibrinojen değerinin korelasyonu, inflamatuvar aktivitenin hastalığın ataksız döneminde de devam ettiğini destekler niteliktedir. Fibrinojen ve NLO değerleri ile atriyal depolarizasyon ve ventriküler repolarizasyon parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bu durumun laboratuvar tetkiklerinin ataksız dönemde alınmış olduğundan inflamasyon belirteçlerinin nispeten düşük olmasıyla açıklanabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca

çalışmamız literatürdeki çalışmaların aksine çocuk yaş grubunda olduğu için hastalığa maruz kalma süresinin bu sonuçlara neden olabileceği düşüncesindeyiz

Bununla birlikte hasta grupta EKG parametrelerini kendi aralarında değerlendirmizde QTcd ile Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları anlamlı şekilde korele bulunmuştur. Bu bulgu ventriküler repolarizasyon dağılımını saptamak için en sık kullanılan parametrelerden olan QTcd ile ventriküler repolarizasyonun transmural dispersiyonuna karşılık gelen ve ventriküler aritmi riskinin nispeten daha yeni belirteçleri olan Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc oranlarının birlikte değerlendirilmesinin faydalı olacağını desteklemektedir. Çalışmamızda aynı zamanda Pd ile QTd ve QTcd arasında yüksek düzeyde ve pozitif bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca Tp-e intervali süresi ile Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları arasında anlamlı şekilde korelasyon tespit edilmiştir. Atriyal ve ventriküler aritmi belirteçleri arasında pozitif korelasyonun olması hasta grupta atriyal aritmi riskinde artışla beraber ventriküler aritmi riskinde de artışın olduğunu göstermektedir. Bu da FMF hastalığının çocuklarda kardiyak aritmi riskini riskini arttırdığını düşündürmektedir. Bildiğimiz kadarıyla çocuk ve erişkin FMF hastalarında ventrikler repolarizyan parameterinin birbiriyle korelasyonun değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılmadı. Çalışmamızdaki bulgulara göre EKG’de ventriküler repolarizasyon belirteçleri arasındaki bu korelasyon FMF hastalarındaki subklinik inflamasyonun kardiyak aritmojenite riskini yükselttiğini düşündürmektedir.

Literatürde pediatrik FMF’li hasta grubunda Pd, QTd ve QTcd parametreleri konusunda kısıtlı sayıda çalışmaya rastlanıldı. Ayrıca Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc ile ilgili bildiğimiz kadarıyla FMF’li çocuklarda yapılmış bir çalışma bulunamadı. Bu nedenle çalışma verilerimizin literatüre bu konuda katkısı olacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hastalarımızın atak dışı dönemde rutin poliklinik başvuru anındaki laboratuvar ve EKG parametreleri değerlendirilmiştir. Hastaların atak anındaki laboratuvar ve EKG parametrelerinin atak dışı dönemdeki laboratuvar ve EKG parametreleriyle kıyaslanmasıyla daha anlamlı sonuçlar ortaya çıkacağını düşünmekteyiz. Ayrıca kontrol grubundan kan alınmadığı için hasta ve kontrol grubu arasında laboratuvar değerleri açısından karşılaştırma yapılamamıştır. Bu değerlerin ortalamaları hastanemizin laboratuvar sınır değerlerine göre değerlendirilmiştir. Hasta gruptaki olgularda amiloidoz gelişip gelişmediği bilinmiyordu. Bu nedenle FMF’li hastalar tek grup olarak değerlendirilmiş olup amiloidizisin EKG parametreleri üzerine etkileri incelenememiştir.

Ayrıca FMF’li hastalar değerlendirilirken takip süresinin ve toplam hasta sayısının daha fazla olması durumunda daha değerli sonuçların çıkabileceği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak; çalışmamız Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı çocukların atak dışı dönemlerinde yapılmış kesitsel, gözlemsel ve prospektif bir çalışmadır. Çalışmamızda FMF hastalarında bakılan standart EKO incelemelerinde kalp yapı ve fonksiyonlarının kontrol grubuyla benzer olduğu görülmüştür. Ancak çalışmamızın asıl amacı kalp ileti sistemindeki değişiklikler olduğu için detaylı kalp fonksiyonları çalışılmamıştır. Elektrokardiyografide; hasta grupta sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte Pd, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc olduğu gösterilmiştir. Atriyal ve ventriküler aritmi riski belirteçlerinin hasta grupta artmış bulunması çocukluk yaş grubunda semptom vermese de kardiyak ileti sisteminde etkilenmenin başladığını düşündürmüştür. Bu nedenle FMF’li çocuk olguların takip ve tedavisi sırasında olumsuz klinik durumlarla karşılaşmamak veya en az düzeyde karşılaşmak için bu hastaların rutin kardiyolojik değerlendirmelerinin yapılması ve EKG’de aritmi riski belirteçleri yönünden incelenmesinin yararlı olacağı kanaatindeyiz. Sonuçlarımızın özellikle FMF’li çocuk hastalarda kardiyak aritmi gelişme riskine ilişkin literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Ancak bu konuda uzun süreli, daha fazla hasta sayısını ve detaylı kardiyak fonksiyonları da içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1- Çalışmaya hasta grubu olarak alınan Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı 87 çocuk hastanın 43'ü (%49,4) kız, 44'ü (%50,6) erkek ve ortalama yaşları 10,34±4,02 yıldır. Kontrol grubu olarak alınan 87 sağlıklı gönüllünün 48'i (%55,2) kız, 39'u (%44,8) erkek ve ortalama yaşları 10,03±3,93 yıldır. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

2- Hasta grubunun (n:87) vücut ağırlıkları ortalaması 38,01±16,94 kg, boy ortalaması 137,73±21,83 cm, vücut kitle indeksi ortalaması 18,86±3,94 kg/m², sistolik kan basıncı ortalaması 104,66±11,75 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması 65,52±11,23 mmHg bulundu. Kontrol grubunun vücut ağırlıkları ortalaması 38,45±22,03 kg, boy ortalaması 135,59±22,69 cm, vücut kitle indeksi ortalaması 19,23±5,20 kg/m², sistolik kan basıncı ortalaması 103,22±11,88 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması 66,67±9,51 mmHg bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

3- Hasta grubun FMF tanısı alma yaşı ortalaması 6,06±2,96 yıl, FMF tanılı olma süresi ortalamaları 4,28±3,46 yıl olarak bulundu.

4- Hasta grubunun kontrol poliklinik başvuruları sırasında bakılan laboratuvar parametrelerinden ortalama fibrinojen 301,68±85,09 ug/L, ortalama CRP 7,44±17,69 mg/L, ortalama ESR 13,13±11,19 mm/saat, ortalama hemoglobin 13,13±1,43 gr/dl, ortalama WBC 8349±3093 /uL, ortalama MCV 79,31±7,97 Fl, ortalama RBC 4,94±0,60 10⁶/uL, ortalama ANS 4485±2732 /uL, ortalama ALS 3090±1041 /uL, ortalama PLT 333103±80921 /uL ortalama NLO 1,64±1,17 olarak bulundu. Hastaların atak dışı dönemlerinde bakılan ortalama CRP değerleri laboratuvar referans değerleriyle karşılaştırıldığında hafif yüksek bulunurken diğer parametreler normal aralıkta saptandı. Ancak hasta grubu tek tek değerlendirildiğinde %17,2'sinde (n=15) ESR, %16,09'unda (n=14) CRP, %8,04'ünde (n=7) fibrinojen, %20,68'inde (n= 18) WBC değerlerinde ılımlı yükseklik görülmüştür. Kontrol grubunda kan tetkikleri alınmadığı için hasta ve kontrol grubu arasında bir kıyaslama yapılamamıştır.

5- Çalışmaya hasta grubu olarak alınan FMF'li çocuk hastaların genetik analizleri incelendiğinde %18,4'ünün (n=16) homozigot mutasyona sahip olduğu, %17,2'sinin (n=15) heterozigot ve %25,3'ünün (n=22) compound heterozigot mutasyona sahip olduğu görülmüştür. Hastaların %11,5'inde (n=10) mutasyona rastlanmazken, %27,5'inin (n=24)

genetik sonuçlarına ulaşamamıştır.

6- Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında 53 hastanın genetik mutasyona sahip olduğu görülmüştür. Elde edilen genetik sonuçların mutasyona sahip hastalar içinde dağılımı incelendiğinde en sık M694V (n=36/53; %67,9) görüldüğü, bunu sırasıyla M680I (n=17/53; %32), R202Q (n=10/53; %18,8), V726A (n=9/53; %16,9), E148Q (n=5/53; %9,4), M694I (n=1/53; %1,8), R761H (n=1/53; %1,8), K695R (n=1/53; %1,8) ve A744S (n=1/53; %1,8) izlediği tespit edilmiştir.

7-Hasta ve kontrol gruplarının ekokardiyografi incelemelerini değerlendirdiğimizde; iki grup arasında kalp yapıları (LA, Ao, LA/Ao, LVESD, LVEDD, IVSd, LVPWd) ve kalp fonksiyonları (EF, FS) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

8- Hasta grubunun ortalama kalp hızı 91,39±14,33/dk ve ortalama PR süresi 122,64±15,25 ms olarak bulundu. Kontrol grubunun ortalama kalp hızı 94,66 ±16,86/dk ve ortalama PR süresi 122,60±16,16 ms olduğu görüldü. Hasta ve kontrol grupları arasında kalp hızı ve PR süreleri istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur (p>0,05).

9- Hasta grupta ortalama Pmin 52,64±6,95 ms, Pmaks 86,94±8,80 ms, Pd 34,30±4,78 ms olarak bulundu. Kontrol grupta ortalama Pmin 54,99±7,14 ms, Pmaks 80,97±8,45 ms, Pd 25,98±4,39 ms idi. Hasta grupta kontrol grubuna göre P minimum istatistiksel olarak düşük bulunurken (p<0,05), Pmaks ve Pd istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001).

10- Hasta grupta ortalama QTmin 281,75±27,57 ms, QTmaks 325,38±27,90 ms, QTd 43,63±3,43 ms olarak bulundu. Kontrol grupta ise ortalama QTmin 285,93±28,11 ms, QTmaks 317,38±28,70 ms, QTd 31,45±4,49 ms idi. Hasta grupta kontrol grubuna göre QT dispersiyonu istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken (p<0,001), QTmaks ve QTmin süreleri iki grup arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p>0,05).

11- Hasta grupta ortalama QTcmin 342,69±19,28 ms, ortalama QTcmaks 396,16±21,46 ms ve QTcd 53,47±6,56 ms olarak bulundu. Kontrol grupta ise ortalama QTcmin 354,97±18,41 ms, QTcmaks 394,26±19,31 ms ve QTcd 39,29±6,38 ms idi. Hasta grupta QTcd istatistiksel olarak yüksek bulunurken (p<0,001), QTcmin süresi istatistiksel olarak düşük tespit edilmiştir (p<0,001). Hasta ve kontrol grupları arasında QTcmaks süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

12- Hasta grupta ortalama Tp-e $59,36\pm 4,47$ ms, ortalama Tp-e/QT oranı $0,19\pm 0,01$ ve ortalama Tp-e/QTc oranı $0,159\pm 0,1$ olarak bulundu. Kontrol grupta ise ortalama Tp-e $54,76\pm 4,57$ ms, Tp-e/QT oranı $0,18\pm 0,01$ ve Tp-e/QTc $0,14\pm 0,1$ oranı idi. Hasta ve kontrol grupları arasında Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri kıyaslandığında her üç parametrenin de hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).

13-Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı çocuk hastalarda homozigot, heterozigot, compound (birleşik) heterozigot mutasyonu olan ve mutasyon saptanmayan olguların EKG parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

14- Hasta grubun Nötrofil/Lenfosit oranı ile fibrinojen değeri arasında düşük düzeyde ve pozitif bir korelasyon saptandı ($r:0,240$; $p<0,05$).

15- Hasta grubun Nötrofil/Lenfosit oranı ve fibrinojen değeri ile EKG parametreleri arasında korelasyon analizleri çalışıldı. Sadece PR (ms) ile fibrinojen arasında düşük düzeyde negatif bir ilişki saptandı ($r:0,233$; $p<0,05$). Diğer korelasyon parametrelerinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

16- Hasta grubun EKG incelemelerinde bakılan; Pd, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc parametrelerinin birbirleri arasında korelasyon analizleri çalışıldı. Kalp hızı ile QTcd ($r:0,767$), Pd ile QTd ($r:0,720$) ve QTcd ($r:0,702$), QTd ile QTcd ($r:0,881$), Tp-e ile Tp-e/QTc ($r:0,741$) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).

17- Hasta grubun EKG parametrelerinin kendi aralarındaki korelasyon analizlerinde kalp hızı ile Tp-e/QT ($r:0,591$; $p<0,001$) ve Tp-e/QT ile QTcd ($r:0,507$; $p<0,001$) arasında orta düzey pozitif korelasyon, kalp hızı ile Tp-e/QTc ($r:0,502$; $p<0,001$) arasında ise orta düzey negatif korelasyon tespit edilmiştir.

18- Hasta grubun EKG parametrelerinin kendi aralarındaki korelasyon analizlerinde kalp hızı ile PR ($r:0,309$; $p<0,01$) ve Tp-e ($r:0,308$; $p<0,01$), Tp-e/QTc ile QTcd arasında düşük düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Diğer EKG parametreleri incelendiğinde PR ile Pd ($r:0,279$; $p<0,01$), QTd ($r:0,266$; $p<0,05$), Tp-e ($r:0,220$; $p<0,05$), Tp-e/QTc ($r:0,235$; $p<0,05$) arasında, Tp-e ile Tp-e/QT ($r:0,397$; $p<0,001$) arasında, Tp-e/QT ile Tp-e/QTc ($r:0,379$; $p<0,001$) arasında pozitif yönde ve düşük düzeyde bir korelasyon saptanmıştır.

19- Çalışmamızda FMF'li çocuk hastalarda atriyal (Pd) ve ventriküler (QTd, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc) aritmi riski parametrelerinin sağlıklı kontrollere göre

istatistiksel olarak artmış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle FMF’li hastaların klinik takipleri sırasında kardiyak aritmiler açısından da dikkatli olunması gerektiği kanaatindeyiz

20- Çalışmamıza benzer çocuklarda kısıtlı sayıda çalışmaya rastladığımızdan verilerimizin literatüre katkı sağlayacağı dűřüncesindeyiz.



7. KAYNAKLAR

- Abrevaya Marmaralı: Garip bir karın ağrısı sendromu. Türk Tip Cem Mec. No:12, 1946.
- Abanonu GB, Daskin A, Akdogan MF, Uyar S, Demirtunc R. Mean platelet volüme and β -thromboglobulin levels in familial Mediterranean fever: effect of colchicine use? Eur J Intern Med. 2012 Oct;23(7):661-4.
- Abuhandan, M, Kaya, C, Güzelçiçek, A. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. Dicle Tıp Derg. 2015;42 (1):61-5.
- Acar G, Akcay A, Sayarlioglu M, Sokmen A, Sokmen G, Koroglu S, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with familial Mediterranean fever. Pacing Clin Electrophysiol. 2009 Mar;32(3):308-13.
- Aderka D, Weinberger A, Pinkhas J. Familial Mediterranean fever – A congenital disorder of exaggerated response to endogenous interferon? Med Hypotheses. 1982 May;8(5):477-80.
- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015 Nov;36(42):2921-64.
- Aganna E, Martinon F, Hawkins PN, Ross JB, Swan DC, Booth DR, et al. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. Arthritis Rheum. 2002 Sep;46(9):2445-52.
- Ahbap E, Sakaci T, Kara E, Sahutoglu T, Ozturk S, Basturk T, et al. Familial Mediterranean Fever is associated with abnormal ventricular repolarization indices. Rev Med Chil. 2015 Dec;143(12):1560-8.
- Ahmadi N, Brewer CC, Zalewski C, King KA, Butman JA, Plass N, et al. Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiologic manifestations. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Aug;145(2):295-302.
- Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, Acarturk G. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. Inflammation. 2013 Dec;36(6):1357-62.
- Akcay A, Acar G, Sayarlioglu M, Sokmen A, Kaya H, Ispiroglu M, et al. QT dispersion and transmural dispersion of repolarization in patients with familial Mediterranean fever. Mod Rheumatol. 2009;19(5):550-5.

- Aksentijevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh HH, et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet.* 2001 Aug;69(2):301-14.
- Ambartsymian SV. Myocardial infarction in patients with familial Mediterranean fever and cardiac lesions. *Georgian Med News.* 2012 Mar;(204):62-6.
- Andronesi AG, Ismail G, Gherghiceanu M, Mitroi G, Hârza MC. Familial Mediterranean fever-associated renal amyloidosis: case report and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol.* 2019;60(4):1299-303.
- Antzelevitch C, Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J Intern Med.* 2006;259(1):48-58.
- Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S. Cellular basis for QT dispersion. *J Electrocardiol.* 1998;30 Suppl:168-75.
- Arslan D, Oran B, Yazılıtas F, Peru H, Cimen D, Vatansev H. P-wave duration and dispersion in children with uncomplicated familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol.* 2013 Nov;23(6):1166-71.
- Aytemir K, Ozer N, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Ovünç K, et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000 Jul;23(7):1109-12.
- Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2003 Sep;18(9):853-9.
- Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: the retention-leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother.* 1989;43(10):763-9.
- Baykal Y, Saglam K, Yilmaz MI, Taslipinar A, Akinci SB, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-alpha level in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol.* 2003 May;22(2):99-101.
- 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 Jan;28(1):23-8.
- Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart.* 1920;7:353-70.
- Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis.* 2001 Mar-Apr;43(5 Suppl 1):1-45.
- Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. *BJOG.*

2001 Apr;108(4):403-7.

Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998 Feb;351(9103):659-64.

Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Feb;7(2):105-12.

Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Evaluation of intima media thickness of the common and internal carotid arteries with inflammatory markers in familial Mediterranean fever as possible predictors for atherosclerosis. *Rheumatol Int*. 2008 Oct;28(12):1211-6.

Blum A, Sohar E. The diagnosis of amyloidosis. Ancillary procedures. *Lancet* 1962 Apr;1(7232):721-4.

Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):1851-61.

Braun J, Krüger K, Manger B, Schneider M, Specker C, Trappe HJ. Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Mar;114(12):197-203.

Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics*. 1999 May;103(5):70.

Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, Erdogan D, Unler GK, Ciftci O, et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis*. 2007 Dec;195(2):161-7.

Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases*. 2015 Aug;3(8):705-20.

Celkan T, Celik M, Kasapçopur O, Ozkan A, Apak H, Ocak S, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005 Dec;22(8):657-65.

Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol*. 2009 Sep;146(5):467-78.

Chang J, Musser JH, McGregor H. Phospholipase A2: function and pharmacological regulation. *Biochem Pharmacol*. 1987 Aug;36(15):2429-36.

Cimaz R, Rusconi R, Cesana B, Buoncompagni A, Corona F, Gattinara M, et al. A

- multicenter study on insulin-like growth factor-I serum levels in children with chronic inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 Nov-Dec;15(6):691-6.
- Cobankara V, Kiraz S. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Hacettepe Tıp Derg*. 2000;31:310–9.
- Cobankara V, Balkarli A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Tıp Derg*. 2011;4(2):86–98.
- Cuisset L, Drenth JP, Berthelot JM, Meyrier A, Vaudour G, Watts RA, et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet*. 1999 Oct;65(4):1054-9.
- Çağlı K, Ergün K, Lafçı G, Gedik HS, Ulaş MM. QT and P wave dispersion. *J Ankara Univ Fac Med*. 2005;58(1):42-6.
- Dizdar O, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Kiraz S, Ertenli I, et al. Macrophage inflammatory protein-1alpha: a link between innate immunity and familial Mediterranean fever? *Cytokine*. 2007 Jan;37(1):92-5
- Dodé C, André M, Biennvenu T, Hausfater P, Pêcheux C, Biennvenu J, et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;46(8):2181-8.
- Doeglas HM, Bleumink E. Familial cold urticaria. Clinical findings. *Arch Dermatol*. 1974 Sep;110(3):382-8.
- Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 1994 May;73(3):133-44.
- Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*. 2001 Dec;345(24):1748-57.
- Dundar M, Emirogullari EF, Kiraz A, Taheri S, Baskol M. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep*. 2011 Nov;38(8):5065-9.
- Eisen A, Arnson Y, Dovrish Z, Hadary R, Amital H. Arrhythmias and conduction defects in rheumatological diseases--a comprehensive review. *Semin Arthritis Rheum*. 2009 Dec;39(3):145-56.
- Erken E, Erken E. Cardiac disease in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2018 Jan;38(1):51-8
- Erken E, Güneşçar R, Ozbek S, Konca K. Serum soluble interleukin-2 receptor levels in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 1996 Nov;55(11):852-5.
- Ertekin V, Selimoğlu MA, Alp H, Yilmaz N. Familial Mediterranean fever protracted febrile myalgia in children: report of two cases. *Rheumatol Int*. 2005 Jun;25(5):398-400.

- Evrengül H, Yüksel S, Doğan M, Gürses D, Evrengül H. Deteriorated Systolic Blood Pressure Recovery and Heart Rate Recovery After Graded Exercise in Children With Familial Mediterranean Fever. *Arch Rheumatol*. 2017 Apr;32(3):244-9.
- Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010 Feb;99(2):178-84.
- Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):799-805.
- Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*. 2009 May;76(3):227-33.
- French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997 Sep;17(1):25-31.
- Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol*. 1993 Jul-Aug;9(4):301-2.
- Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr*. 2003 Nov;143(5):658-61.
- Giese A, Ornek A, Kurucay M, Kara K, Wittkowski H, Gohar F, et al. P wave dispersion and QT dispersion in adult Turkish migrants with familial mediterranean fever living in Germany. *Int J Med Sci*. 2014 Aug 21;11(11):1140-6.
- Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972 Dec 21;287(25):1302.
- Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e) /QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008 Nov- Dec;41(6):567-74.
- Guz G, Kanbay M, Ozturk MA. Current perspectives on familial Mediterranean fever. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Jun;22(3):309-15.
- Güney AY. Tip 1 Diabetes Mellitus Tanılı Çocuklarda Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı ile P/Qt/QtC Dispersiyonu ve Tp-e Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2018.
- Heller H, Shoar E, Gafni J, Heller J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Arch Intern Med*. 1961 Apr;107:539-50.

- Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med.* 1958 Jul;102(1):50-71.
- Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore).* 2002 Sep;81(5):349-68.
- Ishak GE, Khoury NJ, Birjawi GA, El-Zein YR, Naffaa LN, Haddad MC. Imaging findings of familial Mediterranean fever. *Clin Imaging.* 2006 May-Jun;30(3):153-9.
- Janeway TC, Mosenthal HC. An unusual paroxysmal syndrome. Probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys* 1908;23:504-18.
- Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics.* 2007 Feb;119(2):474-83.
- Kallinich T, Orak B, Wittkowski H. Rolle der Genetik beim familiären Mittelmeerfieber [Role of genetics in familial Mediterranean fever]. *Z Rheumatol.* 2017 May;76(4):303-12.
- Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart.* 2000 Jun;83(6):667-72.
- Kaplan O, Kurtoglu E, Nar G, Yasar E, Gozubuyuk G, Dogan C, et al. Evaluation of Electrocardiographic T-peak to T-end Interval in Subjects with Increased Epicardial Fat Tissue Thickness. *Arq Bras Cardiol.* 2015 Dec;105(6):566-72.
- Karaman K, Arisoy A, Altunkas A, Erken E, Demirtas A, Ozturk M, et al. Aortic Flow Propagation Velocity in Patients with Familial Mediterranean Fever: an Observational Study. *Korean Circ J.* 2017 Jul;47(4):483-9.
- Karaman K, Karayakali M, Erken E, Demirtaş A, Öztürk M, Altunkaş F, et al. Assessment of myocardial repolarisation parameters in patients with familial Mediterranean fever. *Cardiovasc J Afr.* 2017 May/Jun;28(3):154-8.
- Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel akdeniz ateşi ve diğer otoinflamatuvar hastalıklar. *Türk Pediatri Ars.* 2006;41:9-17.
- Kasapoğlu U, Çiftçi H. Evaluation of the relationship between isolated hyperlipidemia and QT dispersion. *Medeniyet Med J.* 2013;28(4):179-85.
- Kasapoğlu-Günel E. Ailevi Akdeniz Ateşi. (2015, Aralık). 5. İstanbul Dahiliye Klinikleri Buluşması'nda sunulan bildiri, İstanbul. Erişim adresi: http://gunceltipdernegi.org/pdf/5/esen_kasapoglu.pdf.

- Kasifoglu T, Bilge SY, Sâri I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):741-5.
- Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM*. 1997 Oct;90(10):643-7.
- Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Hancock EW, et al; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation, Heart Rhythm Society. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 13;49(10):1109-27.
- Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jan;61(1):79-81.
- Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol*. 2008 Nov-Dec;41(6):575-80.
- Kosan C, Cayir A, Turan MI. Relationship between genetic mutation variations and acute-phase reactants in the attack-free period of children diagnosed with familial Mediterranean fever. *Braz J Med Biol Res*. 2013 Oct;46(10):904-8.
- Koşan C, Sepetçigil O, Çayır A, Kaya A, Özkan B. Evaluation of physical growth in patients with familial mediterranean fever. *Nobel Med* 2013;9(2):21-55
- Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2014;57(3):97-104.
- Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2361-71.
- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the EUROTRAPS and the Eurofever Project. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2160-70.
- Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017

Aug;31(4):596-609.

- Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, Gilbertson JA, Bybee A, Russell TL et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum.* 2013 Apr;65(4):1116-21.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Dec;18(12):1440-63.
- 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 Jan;3(1):9-12.
- Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1994 Sep;21(9):1708-9.
- Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation.* 1952 Sep;6(3):378-88
- Lewek J, Kaczmarek K, Cygankiewicz I, Wranicz JK, Ptaszynski P. Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014 Sep;12(9):1077-85.
- Li W, Bai Y, Sun K, Xue H, Wang Y, Song X, et al. Patients with metabolic syndrome have prolonged corrected QT interval (QTc). *Clin Cardiol.* 2009 Dec;32(12):93-9.
- 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 Jun;33(6):1089-92.
- Livneh A, Madgar I, Langevitz P, Zemer D. Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever. *J Urol.* 1994 Feb;151(2):431-2.
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1996 Dec;26(3):612-27.
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1879-85.
- Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing

- Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 May;23(5):465-95.
- Macfarlane PW. Measurement of QT dispersion. *Heart*. 1998 Nov;80(5):421-3.
- Majeed HA, Barakat M. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases. *Eur J Pediatr*. 1989 Jun;148(7):636-41.
- Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *Q J Med*. 1990 Jun;75(278):607-16.
- Majeed HA, Rawashdeh M, el-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin HM. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM*. 1999 Jun;92(6):309-18.
- Mamou H, Cattan R. La maladie périodique; sur 14 cas personnels dont 8 compliqués de néphropathies [The periodic disease]. *Sem Hop*. 1952 Apr;28(25):1062-70.
- Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood*. 2001 Aug;98(3):851-9.
- Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):1862-6.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov;42(9):1687-713.
- Matzner Y, Abedat S, Shapiro E, Eisenberg S, Bar-Gil-Shitrit A, Stepensky P, et al. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood*. 2000 Jul;96(2):727-31.
- Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1984 Aug;311(5):287-90.
- Matzner Y, Ayesh SK, Hochner-Celniker D, Ackerman Z, Ferne M. Proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med*. 1990 Jun;150(6):1289-91.
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes.

Cell. 1999 Apr;97(1):133-44.

Meek S, Morris F. ABC of clinical electrocardiography. Introduction. I-Leads, rate, rhythm, and cardiac axis. *BMJ*. 2002 Feb;324(7334):415-8.

Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Minasian A, Krasnov M, et al. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics*. 2000 May;105(5):70.

Nakamura A, Yazaki M, Tokuda T, Hattori T, Ikeda S. A Japanese patient with familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for pyrin variant E148Q/M694I. *Intern Med*. 2005 Mar;44(3):261-5.

Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine*. 2006 Dec;73(6):672-8.

Nussinovitch N, Esev K, Lidar M, Nussinovitch U, Livneh A. Normal Heart Rate Variability in Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever Patients. *Isr Med Assoc J*. 2015 May;17(5):306-9.

Nussinovitch N, Livneh A, Katz K, Langevitz P, Feld O, Nussinovitch M, et al. QT dispersion in uncomplicated familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2010 Dec;29(12):1353-6.

Nussinovitch N, Livneh A, Katz K, Nussinovitch M, Volovitz B, Lidar M, et al. P wave dispersion in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2011 Dec;31(12):1591-4.

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 Dec;18(4):206-10.

Nussinovitch U, Kaminer K, Nussinovitch M, Volovitz B, Lidar M, Nussinovitch N, et al. QT interval variability in familial Mediterranean fever: a study in colchicine-responsive and colchicine-resistant patients. *Clin Rheumatol*. 2012 May;31(5):795-9.

Nussinovitch U, Livneh A, Volovitz B, Nussinovitch M, Ben-Zvi I, Lidar M, et al. Normal QT dispersion in colchicine-resistant familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Rheumatol*. 2012 Jul;31(7):1093-6.

Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):14-7.

Ocal AG, Ocal L, Kup A, Eren H, Tezcan ME. Colchicine's Effects on Electrocardiographic Parameters in Newly Diagnosed Familial Mediterranean Fever Patients: Colchicine may have Favourable Effects on Parameters Related to Ventricular Arrhythmias in New Diagnosed Familial Mediterranean Fever. *Z Rheumatol*. 2020 Mar;79(2):210-5.

- Okutucu S, Aytemir K, Oto A. P-wave dispersion: What we know till now? *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016 Mar;5:2048004016639443.
- Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006 Apr;26(6):489-96.
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):644-51.
- Oner A, Erdoğan O, Demircin G, Bülbül M, Memiş L. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2003 Jun;18(6):521-6.
- Örün E, Yalçınkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ve Amiloidoz. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg.* 2003;12(1):1-7.
- Öz F. Ailesel Akdeniz Ateşli olguların demografik, fenotipik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi (Uzmanlık Tezi). Ankara: Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi; 2010.
- Özdemir A. FMF tanısı alan Türk çocuklarda ıssf (FMF için uluslararası şiddet skorlama sistemi) skorlarının değerlendirilmesi; tek merkez deneyimi (Uzmanlık tezi). İzmir: Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2011.
- Özdemir O, Agras PI, Aydın Y, Abacı A, Hizli S, Akkus HI, et al. Assessment of cardiac functions using tissue Doppler imaging in children with familial Mediterranean fever. *Cardiol Young.* 2012 Apr;22(2):188-93.
- Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1997 Feb;24(2):323-7.
- Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Ateşi, İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Romatolojik hastalıklar 2003;34:63-6.
- Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Karaaslan E, Taşkın S, Bütün İ, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Med Sci Monit.* 2015 Jan 23;21:298-303.
- Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, Ozcan R, Tag T, et al. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972;5:4449.
- Paç A. Perikarditler. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K, Editörler. *Temel Pediatri (2. Baskı)*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri;2020. s. 1524-6.
- Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr.* 1999 Jul;135(1):98-101.

- Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Nov;44(4):585-603.
- Park MK. Noninvasive Imaging Tools. In: Park's pediatric cardiology for practitioners. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 77-95.
- Paschke S, Weidner AF, Paust T, Marti O, Beil M, Ben-Chetrit E. Technical advance: Inhibition of neutrophil chemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments. *J Leukoc Biol*. 2013 Nov;94(5):1091-6.
- Peru H, Altun B, Doğan M, Kara F, Elmaci AM, Oran B. The evaluation of carotid intima-media thickness in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2008 Jun;27(6):689-94.
- Perzanowski C, Ho AT, Jacobson AK. Increased P-wave dispersion predicts recurrent atrial fibrillation after cardioversion. *J Electrocardiol*. 2005 Jan;38(1):43-6.
- Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE Jr, Prosen L, Dean M, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med*. 1992 Jun;326(23):1509-13.
- Pras E, Langewitz P, Livneh A, Zemer D, Migdal A, Padeh S, et al. Genotype/phenotype correlation in familial Mediterranean fever (a preliminary report) Tel Aviv: Freund Publishing House;1997;260-4.
- Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*. 1998 Jan;75(2):216-9.
- Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(2):92-7.
- Reimann HA. Periodic disease; a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc*. 1948 Jan;136(4):239-44.
- Reissman P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E. Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever. *World J Surg*. 1994 Jan-Feb;18(1):139-42.
- Rivera-Ruiz M, Cajavilca C, Varon J. Einthoven's string galvanometer: the first electrocardiograph. *Tex Heart Inst J*. 2008;35(2):174-8.
- 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 Oct;34(2):168-72.
- Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al.

Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003 Dec;349(25):2399-406.

Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, Rosner I, Sabo E, Shaviv N, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2002 May;29(5):987-9.

Salai M, Zemmer D, Segal E, Corat A, Heyman Z, Davidson B, et al. Chronic massive knee effusion in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1997 Dec;27(3):169-72.

Samedli S. Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) hastalarında sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarının benek izleme (speckle tracking) ile ve pulmoner ve triküspit kapak akımlarının ekokardiyografik olarak hesaplanması (Uzmanlık Tezi). Ankara: T.C. Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi; 2013.

Sâri 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 Aug;8(4):271-8.

Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore).* 1974 Nov;53(6):453-62.

Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, Simeunović DS, Ristić GG, Radovanović G, et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Oct;45(4):39-42.

Seven MB. Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı'nda Takip Edilen Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) Hastalarındaki Fenotip – Genotip İlişkisinin Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2016.

Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Sep-Oct;24(5):99-103.

Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever--a review. *Genet Med.* 2011 Jun;13(6):487-98.

Shohat M, Korenberg JR, Schwabe AD, Rotter JI. Hypothesis: familial Mediterranean fever--a genetic disorder of the lipocortin family? *Am J Med Genet.* 1989 Oct;34(2):163-7.

Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945 Jul;13:1–22.

Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shanin N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil.* 1977 May;16(2):102-6.

- Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967 Aug;43(2):227-53.
- Sohar E, Gafni G, Pras M. Tel Hashomer criteria for the diagnosis of FMF. In: E. Sohar, G. Gafni, M. Pras, editors. *Proceedings of the First International Conference on FMF.* London, UK: Freund Publishing House, Tel Aviv; 1997:207.
- Sohar E, Pras M, Heller J. Genetics of familial Mediterranean fever (FMF) *Arch İnt Med.* 1961;107:109-18.
- Strokach A, Corbi-Verge C, Teyra J, Kim PM. Predicting the Effect of Mutations on Protein Folding and Protein-Protein Interactions. *Methods Mol Biol.* 2019;1851:1-17.
- Şahin M, Kır M, Makay B, Keskinoglu P, Bora E, Ünsal E, et al. Cardiac autonomic functions in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2016 May;35(5):1237-44.
- Takahashi N, Suzuki E, Gejyo F. Reactive amyloidosis and familial Mediterranean fever (FMF). *Intern Med.* 2002 May;41(5):329-30.
- Tavil Y, Ureten K, Oztürk MA, Sen N, Kaya MG, Cemri M, et al. The detailed assessment of left and right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2008 Feb;27(2):189-94.
- Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function- a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1995 Dec;26(6):357-66.
- Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N, Cakar N, Koçak H. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: a pathogenetic relationship? *Clin Rheumatol.* 1999;18(6):446-9.
- Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013 May;72(5):678-85.
- Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum.* 2009 Jun;38(6):411-9.
- The International FMF Consortium. Cell. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. 1997 Aug;90(4):797-807.
- Topal F, Tanindi A, Kurtoglu HG, Akbulut S, Kucukazman M, Topal FE. QT dispersion is not increased in familial Mediterranean fever. *J Int Med Res.* 2011;39(5):2006-11.

- Topaloğlu R, Bilginer Y, Alikışıfoğlu A, Ozaltın F, Beşbaş N, Ozen S, et al. Neuroendocrine immune system in familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr.* 2010 Nov-Dec;52(6):588-93.
- Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001 Jul;9(7):473-83.
- Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2007 May;56(5):1706-12.
- Tufan G, Demir S. Uncommon clinical pattern of FMF: protracted febrile myalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2010 Jun;30(8):1089-90.
- Tunca M, Akar S, Hawkins PN, Booth SE, Sengül B, Yavuzşen TU, et al. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet.* 2002 Dec;10(12):786-9.
- Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005 Jan;84(1):1-11.
- Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1999 Apr;353(9162):1415.
- Tutar E, Akar N, Atalay S, Yilmaz E, Akar E, Yaçinkaya F. Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in patients with rheumatic heart disease. *Heart.* 2002 Jun;87(6):568-9.
- Uluçay A, Tatlı E. Miyokard performans indeksi [Myocardial performance index]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008 Apr;8(2):143-8.
- Underwood LE. Growth retardation in chronic diseases: possible mechanisms. *Acta Paediatr Suppl.* 1999 Feb;88(428):93-6.
- Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, Aydın B, Senel S, Sancakdar E, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever? *Biomed Res Int.* 2013;2013:185317.
- Van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med.* 2005 Oct;5(3):87-98.
- Van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2008 Nov;87(6):301-10.

- Van der Hilst JCh, Moutschen M, Messiaen PE, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics* 2016; 10:75.
- Van der Hilst JCh, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*. 2016 Apr;10:75-80.
- Veasy LG, Hill HR. Immunologic and clinical correlations in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Apr;16(4):400-7.
- Waite AL, Schaner P, Hu C, Richards N, Balci-Peynircioglu B, Hong A, et al. Pyrin and ASC co-localize to cellular sites that are rich in polymerizing actin. *Exp Biol Med* (Maywood). 2009 Jan;234(1):40-52.
- Westermarck GT, Fändrich M, Westermarck P. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:321-44.
- Yalçinkaya F. Ailevi Akdeniz Ateşi-Amiloidozis. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K, editörler. *Temel Pediatri* (2. Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. 2020. s. 2323-7.
- Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* (Oxford). 2009 Apr;48(4):395-8.
- Yalta T, Yalta K. Systemic Inflammation and Arrhythmogenesis: A Review of Mechanistic and Clinical Perspectives. *Angiology*. 2018 Apr;69(4):288-96.
- 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 Jul;9(7):553-5.
- Yorulmaz A, Akbulut H, Taş SA, Tıraş M, Yahya İ, Peru H. Evaluation of hematological parameters in children with FMF. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):701-7.
- Yüksel S, Ayvazyan L, Gasparyan AY. Familial mediterranean Fever as an emerging clinical model of atherogenesis associated with low-grade inflammation. *Open Cardiovasc Med J*. 2010 Feb 23;4:51-6.
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
- Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1986 Apr 17;314(16):1001-5.