



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ OLAN HASTALARDA SOL ATRİAL DEFORMASYON PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Necmettin KORUCUK

Antalya, 2016



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ OLAN HASTALARDA SOL ATRİAL DEFORMASYON PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Necmettin KORUCUK

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Hüseyin YILMAZ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, tez çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocam Prof.Dr. Hüseyin YILMAZ'a,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen, çok değerli hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM'a, Prof.Dr. Necmi DEĞER'e, Prof.Dr. A. Selim YALÇINKAYA'ya, Prof.Dr. Mehmet KABUKÇU'ya, Prof.Dr. İbrahim DEMİR'e, Prof.Dr. Cengiz ERMIŞ'e, Prof.Dr. Remzi YILMAZ'a, Doç.Dr. İbrahim BAŞARICI'ya, Doç.Dr. Refik Emre ALTEKİN'e, Doç.Dr. Ünal GÜNTEKİN'e, Doç.Dr. Fatih KOÇ'a, Doç.Dr. Umuttan DOĞAN'a, Yrd.Doç.Dr. Murathan KÜÇÜK'e, Yrd.Doç.Dr. Mustafa Serkan KARAKAŞ'a,

Meslek hayatım boyumca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen çok değerli hocam, babam Prof.Dr. İsmail Hakkı AYDIN'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarım ve başta Anabilim Dalı sekreterimiz Aliye ONARAN olmak üzere adını buraya sığdıramadığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tıp Fakültesi öğrenciliğimden beri varlıklarını her an yanımda hissettiğim, can dostlarım Dr. Veysel TOSUN'a ve Uz.Dr. Melih HANGÜL'e,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, sevgilerini ve desteklerini üzerimden hiç eksik etmeyen canım annem, babam, abilerim ve ablama,

Her zaman yanımda olan ve sınav hazırlık süreçlerimde hiçbir desteğini eksik etmeyen, canım eşim Fatma Merve KORUCUK'a ve hayatımın anlamı bir tanecik kızım Saliha Dilara KORUCUK'a

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Genetik	4
2.1.5. Etiyopatogenez	5
2.1.6. Klinik bulgular	6
2.1.7. Laboratuvar bulguları	8
2.1.8. Tanı	8
2.1.9. Tedavi	9
2.2. Atriyal Fibrilasyon	10
2.2.1. Tanım	10
2.2.2. Epidemiyoloji	10
2.2.3. Tanı ve klinik sınıflama	11
2.2.4. Atriyal fibrilasyonun patofizyolojisi	13
2.2.5. AF etyolojisi	15
2.2.6. AF'nin klinik önemi ve prognoz	16
2.2.7. FMF ve AF	16
2.3. Atriyal İletimin Değerlendirilmesi	17
2.3.1. Elektrokardiyografik olarak P dalga dispersiyonunun değerlendirilmesi	17
2.3.2. Ekokardiyografik olarak atriyal elektromekanik gecikmenin değerlendirilmesi	17
2.4. Sol Atriyal Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	18

3. HASTALAR VE YÖNTEM	23
3.1. Hastalar	23
3.2. Yöntem	24
3.2.1. Elektrokardiyografi ile atriyal iletim sürelerini değerlendirme	24
3.2.2. Ekokardiyografik değerlendirme	25
3.2.2.1. Ekokardiyografi ile atriyal iletim sürelerini değerlendirme	26
3.2.2.2. Ekokardiyografi ile sol atriyal fonksiyonlarını değerlendirme	27
3.3. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	42
7. ÖZET	43
8. ABSTRACT	46
9. KAYNAKLAR	49

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AF	Atriyal Fibrilasyon
ASC	Apoptosis-Associated Specklike Protein with a CARD (Caspase Recruitment Domain)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C-Reaktif Protein
DCCV	Doğru Akım Kardiyoversiyon
EHRA IV	European Heart Rhythm Association (Avrupa Kalp Ritmi Derneği) IV
EKG	Elektrokardiyografi
FMF	Familial Mediterranean Fever (Ailesel Akdeniz Ateşi)
HT	Hipertansiyon
IL	Interleukin
IVS	Interventriküler Septum Kalınlığı
LVEDd	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVESd	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
LVM	Sol Ventrikül Kütlesi
LVMİ	Sol Ventrikül Kütle İndeksi
MEFV	Mediterranean FeVer
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
PDD	p Dalga Dispersiyonu
PW	Posteriyör Duvar Kalınlığı
SAA	Serum Amiloid A Protein
TNF-α	Tumor necrosis factor alfa
VKİ	Vücut kütle indeksi
VYA	Vücut yüzöl alanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Lagrangian formülü	19
2.2.	2D benek izleme yöntemi	20
2.3.	2D Speckle Tracking yöntemi ile sol atriyum fonksiyonlarının değerlendirilmesi	22
3.1.	P süresi hesaplaması	25
3.2.	Atriyal elektromekanik birleşme, PA intervali ölçümü	27

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Tel-Hashomer tanı kriterleri	9
2.2. Atriyal fibrilasyon etyolojisi	15
4.1. Hasta ve kontrol grubunun temel karakteristik özellikleri	29
4.2. Hasta ve kontrol grubunun temel laboratuvar özellikleri	30
4.3. Hasta ve kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografi bulguları	31
4.4. Hasta ve kontrol grubunun atriyal elektromekanik gecikme süreleri	32
4.5. Hasta ve kontrol grubunun P dalga dispersiyonu değerleri	32
4.6. Hastaların ve kontrol grubunun LA mekanik fonksiyon değerleri	33
4.7. Hastaların ve kontrol grubunun LA boşalma fraksiyon değerleri	34
4.8. Hastaların ve kontrol grubunun LA strain değerleri	34
4.9. Hastaların ve kontrol grubunun LA strain sonuçları	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi [Familial Mediterranean Fever, (FMF)], düzensiz aralıklarla tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan, ateş ile birlikte peritonit, sinovit, plevrit, perikardit, artrit ve deri lezyonları ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1-5).

FMF hastalığı tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile karakterizedir. Ayrıca erizipel benzeri deri döküntüleri, perikardit, orşit ve tunica vaginalisin tutulumu da nadir olarak görülebilmektedir (6,7). Birçok organı tutabilmekle birlikte en önemli komplikasyonu renal amiloidoza sekonder gelişen böbrek yetmezliğidir (3, 8).

Atak sırasında lökosit düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A protein (SAA) ve fibrinojen, düzeylerinde belirgin yükselme olmaktadır (9-12). SAA subklinik inflamasyonu saptamada en iyi göstergedir (13). İnflamasyon ile ilişkili sitokinler olan TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin de FMF atağında yükseldiği gösterilmiştir (9, 11). Atak sonrası dönemde ise akut faz proteinleri normale dönmektedir. Özellikle atak dışı dönemde de CRP, IL-6, IL-8 düzeylerinin yüksek tespit edildiği çalışmalar, FMF hastalarında asemptomatik dönemde de subklinik inflamasyonun devam ettiğini düşündürmektedir (13-15).

FMF genetik geçiş göstermekle birlikte hastalığa neden olan MEFV (Mediterranean FeVer) geni, 16. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. Bu gen, 781 amino asitlik 'pyrin veya marenostin' adı verilen bir proteini kodlamaktadır (16, 17). İnflamatuvar cevabın düzenlenmesinde ve apoptoziste yer alan pyrin proteini, özellikle periferik kan granülositlerinin sitoplazmasında bulunmakta ve antiinflamatuvar yanıtın oluşmasını sağlamaktadır (1, 16, 18, 19). MEFV geninde mutasyon olması durumunda, hatalı üretilmiş olan pyrin proteini görevini yerine getiremez ve inflamasyonun kontrol altına alınamamasına neden olur (1, 20, 21). Sonuç olarak hastalarda ateş, karın ağrısı ve serozit ile karakterize klinik tablo gelişir (20).

Günümüzde otoimmün romatolojik hastalıklarda kardiyovasküler etkilenmeyi ve otonomik disfonksiyonu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (22-26). Bu hastalıklarda kardiyak ileti sistemi hasarı ve kardiyak aritmiler önemli yer

teşkil etmektedir. FMF de bir kronik inflamatuvar hastalık olup klinik ve subklinik kardiyovasküler etkileri birçok çalışma ile ortaya konmuştur (27-30). Bu nedenle FMF’li hastalar da kardiyovasküler tutulum açısından risk altındadır (18).

Atriyal fibrilasyon (AF) gelişmesi için; atriyal dokuda, miyofibrillerin bozulmuş organizasyonu ve fibrozisi ile karakterize yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (31, 32). Elektrokardiyografik olarak p dalga süresi 120 msn üzeri olan hastalarda yapılan bir çalışmada, bu hastaların atriyal dokularından alınan örneklerde miyofibril yapısında bozulma, sarkomer organizasyonunda bozulma, sarkoplazmik retikulum anormallikleri, hücreler arası kollajen birikimi, hücre içinde glikojen depolanması gösterilmiştir. Anormal atriyal iletimi gösteren diğer bir parametre p dalga dispersiyonudur (PDD) (33). PDD’nin 40 msn ve üzerinde olması sinüs impuls dağılımının bozulduğunun göstergesidir ve bu süredeki artışın AF gelişmesini öngördüğü belirlenmiştir (34, 35). Daha önce yapılan başka bir çalışmada paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalarda elektromekanik gecikme süresinin uzadığı gösterilmiştir (36). Ayrıca FMF hastalarında elektromekanik ileti gecikmesi olduğu saptanmıştır (30).

Atriyum miyokardında bu değişikliklere bağlı meydana gelen deformasyon ve fonksiyon kaybının değerlendirilmesinde strain ekokardiyografinin önemi yakın dönemde yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (37, 38, 39). Özellikle günümüzde kullanılmaya başlanan 2D benek izleme yöntemi ile sol atriyal deformasyonu daha net bir biçimde ortaya konabilmektedir (40, 41). Koroner arter bypass greftleme veya mitral kapak cerrahisi sonrasında gelişen AF için peak atriyal longitudinal strain ve sol atriyal volüm indeksinin bağımsız prediktör olduğu 2D benek izleme yöntemi ile gösterilmiştir (42, 43). FMF hastalarında daha önce kardiyak fonksiyonlar Doku Doppler ile değerlendirilmiş ve sol ventrikül fonksiyonları ise Strain Ekokardiyografi ile değerlendirilmiş olup, bugüne kadar FMF hastalarında sol atriyal deformasyon parametreleri üzerine yeterli çalışma yapılmamıştır (44, 45).

Bu veriler doğrultusunda; çalışmamızda atak döneminde olmayan FMF’li hastaların, sol atriyal deformasyon parametrelerini değerlendirip sağlıklı bireylerle karşılaştırarak, FMF’in sol atriyal fonksiyonlar üzerine olan etkisini tespit etmeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) düzensiz aralıklarla tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan, ateş ile birlikte peritonit, sinovit, plevrit, perikardit, artrit ve deri lezyonları ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1-5).

2.1.2. Tarihçe

İlk kez 1908’de Janeway ve Rosenthal tarafından Yahudi bir genç kızda bildirilmesiyle birlikte 1944-1945’de Siegel tarafından “Benign Paroksizmal Peritonitis” adı ile tarif edilmiştir (27). Hastalık 1958’de Sohar ve arkadaşları tarafından ayrıntılı olarak tanımlanıp ‘Familial Mediterranean Fever’ şeklinde isimlendirilmiş olup 1961’de hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir (8). Ülkemizde ise ilk vaka 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından erişkin bir hastada ‘Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu’ olarak tanımlanmıştır (46).

1972 yılında Goldfinger tarafından hastalığın tedavisinde kolşisinin faydaları gösterilmiş (29) olup, aynı yıl Dr. Emir Özkan da FMF’de kolşisin kullanımını önermiştir (30). Hastalığın geninin 16. kromozomunun kısa kolunda olduğu 1992 yılında keşfedilmiş olup, 1997 yılında bu gen tümüyle deşifre edilmiştir (19).

2.1.3. Epidemiyoloji

FMF hastalığı, daha çok Doğu Akdeniz havzasında bulunan toplumları etkilemekle birlikte nadiren diğer toplumlarda da görülebilmektedir. Türkler, Yahudiler, Ermeniler, Araplarda daha sık görülmekle birlikte Japonlar, İtalyanlar, Amerikalılar, Yunanlılar ve Hispanik hastalarda da yakın zamanda tanımlanmıştır. Kıtalar arası göçün bu durumu açıklayabileceği düşünülmektedir (1, 47, 48).

FMF hastalığının bu riskli popülasyondaki taşıyıcılık sıklığı 1/5-1/10 arasında değişmekte olup, bu değer otozomal resesif bir hastalık için yüksek

oranlardan biridir (48). Ülkemizde FMF görülme sıklığı %0.1 ve genetik taşıyıcılık oranı ise çeşitli çalışmalarda %15-34 oranında rapor edilmiştir (49-51). Otozomal resesif geçişli olmasından ötürü akraba evliliğinin yaygın olduğu kesimlerde hastalığın ortaya çıkma riski artmaktadır. Hastalığın görüldüğü ailelerde akraba evliliği sıklığı %30-40 oranında saptanmıştır (52).

Her iki cinsiyeti eşit oranda etkilemekte olup bazı çalışmalarda erkek cinsiyette daha yüksek olduğu gösterilmiştir (6-8). Hastalığın çocukluk ya da ergenlik döneminde tipik olarak başlamasıyla birlikte ilk atak sıklıkla 10 yaş altında görülmektedir. Hastaların ancak %5'inde hastalığın 30 yaş üzerinde başladığı görülmüştür (47).

2.1.4. Genetik

FMF otozomal resesif geçiş göstermektedir (16). 1992 yılında, sorumlu gen, 16. kromozomun kısa kolunun 13.3 bölgesinde (16p13.3) tanımlanmış olup beş yıl sonra bu gen Mediterranean FeVer (MEFV) olarak adlandırılmıştır (53-55).

MEFV geni, 10 eksonluk, 10 kilobazlık bir gen olup, 781 amino asitli protein olan ve myeloid hücrelerde gösterilen pirin veya marenosttrin (Marenostrium: Akdeniz) denen proteini kodlamakla görevlidir (1,54). Bu protein normal koşullarda, inflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan bir protein olup oluşan mutasyonlar neticesinde görevini yapamaz ve inflamasyonun kontrolü bozulur.

Bugüne kadar yapılan araştırmalarda MEFV geninde birçok mutasyon tanımlanmıştır. Bunların çoğu, missense mutasyonlar olup proteinlerin yapı ve fonksiyonlarını değiştirmektedirler. En sık görülen mutasyonlar M694V, M680I, M694I, V726A ve E148Q olarak belirlenmiştir. Bu mutasyonların farklı toplumlardaki sıklığında değişiklikler olduğu gösterilmiştir (56). Ülkemizde en sık görülen mutasyonların M694V, M680I ve V726A olduğu tespit edilmiştir (57). Akar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada M694V mutasyonun sıklığı %44 olarak belirtilmiştir (58).

FMF'li hastaların %70'i heterozigottur. Homozigot mutasyon olması durumunda hastalık bulguları oldukça şiddetli görünmekle birlikte amiloidoz gibi komplikasyonların da gelişme riski artmaktadır (1, 56).

2.1.5. Etiyopatogenez

FMF hastalığının etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Mevcut bilgiler ışığında, hastalardaki inflamatuvar sürecin düzenlenmesindeki bozukluk en popüler görüş olarak karşımıza çıkmaktadır (17).

MEFV geni, 781 amino asitlik ‘pyrin veya marenostin’ adı verilen bir proteini kodlamaktadır (17). İnflamatuvar cevabın düzenlenmesinde ve apoptozisteki yer alan pyrin proteini, özellikle periferik kan granülositlerinin sitoplazmasında bulunmakta ve antiinflamatuvar yanıtın oluşmasını sağlamaktadır (1, 16, 18, 19).

Pyrin proteini hücre içinde ASC [apoptosis-associated specklike protein with a CARD (caspase recruitment domain)] proteini ile etkileşerek antiinflamatuvar yanıtın oluşmasını sağlar. Bu etkileşim interlekin-1 beta sekresyonu ve apoptoz düzenlenmesinde rol alır. Interlekin-1 beta ateş ve inflamasyonda rol oynayan önemli bir sitokindir. Normalde pyrin proteini ASC ile etkileştiğinde kaspaz enziminin aktivasyonunu engeller. MEFV geninde mutasyon olması durumunda, hatalı üretilmiş olan pyrin proteini görevini yerine getiremez ve inflamasyonun kontrol altına alınamamasına neden olur (20, 21).

Etiyopatogenezi başka hipotezler de bulunmaktadır. FMF hastalarında katekolamin metabolizmasında bozukluk olabileceği ileri sürülmüştür (59, 60). Bu amaçla yapılan bir çalışmada FMF hastalarına reserpin verilerek nörotransmitter salınımı azaltılmış ve hastaların atak sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (60). Lipokortin eksikliği de gündeme gelmiş olup yapılan çalışmalarda henüz bu saptanmamıştır (3). Otoimmün mekanizmaların rol oynayabileceği de düşünülmüştür fakat semptomların steroidlere yanıt vermemesi ve spesifik otoantikorların saptanmaması bu görüşü desteklememektedir (61). Nötrofiller için güçlü kemotaktik kompleman olan C5a'nın inhibitör proteinin eksikliği bir diğer hipotezdir. Bu protein eksikliğinde C5a ve proinflamatuvar sitokin IL-8 inhibe edilememekte ve inflamasyon durdurulamamaktadır. FMF hastalarında bu proteinin eksikliğinin gösterilmiş olması bu hipotezi desteklemektedir (62, 63). Diğer bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α ile ilgili FMF hastalığında çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. FMF hastalarının atak sırasında TNF- α düzeyinde artma gösteren çalışmaların yanı sıra düşük olduğunun gösterildiği çalışma da mevcuttur. Bu yüzden henüz net rolü belirlenememiştir (64-66).

Sonuç olarak; MEFV geninde meydana gelen mutasyonlarda, oluşan inflamasyonun sınırlanmasında ve inflamatuvar hücrelerin programlanmış ölümlerinde rolü olan pyrin proteinin hatalı üretimi oluşmakta ve inflamatuvar yanıtın sınırlanması yetersiz kalmakla birlikte FMF hastalarının ateşli ataklarla seyreden klinik tabloları gelişmektedir (48).

2.1.6. Klinik bulgular

FMF hastalığı tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile karakterizedir. Ayrıca erizipel benzeri deri döküntüleri, perikardit, orşit ve tunica vaginalisin tutulumu da nadir olarak görülebilmektedir (6, 7).

Hastalığın tanı alma yaşı genellikle erken yaşlarda olmaktadır. Hastaların %60'ında 10 yaş altında, %80-90'ında ise 20 yaş altında klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (67). Hastalığın ortalama başlangıcı 4-5 yaşları arasında olup erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (6).

FMF hastalarında tipik olarak, ataklar ani başlar ve genellikle 12-72 saat içinde son bulmaktadır. Bu atakların sıklığı değişkendir ve ataklar arasında hastalarda hiçbir yakınma olmaz. Yaş ilerledikçe hastalığın sıklığı ve şiddeti giderek azalır (19, 52). Atak döneminde artan akut faz reaktanlarının da atak sonrası normal değerlere gerilediği gösterilmiştir (54).

Hastalığın en tipik bulgularından biri ateştir. Ateş atak boyunca devam eder, 39-40°C'yi bulabilir ve ortalama 12-72 saat kadar sürebilir (10). Hemen hemen her FMF atağına eşlik edebileceği gibi ateşsiz atak geçiren nadir hastalar da olabilir. Özellikle kolşisin tedavisi alan hastalarda ateş gözlenmeyebilir (3).

Ateşten sonra hastalığın en sık görülen bulgusu karın ağrısıdır. Genellikle ateşten 1-2 saat sonra başlayıp ateş normale döndükten sonra 1-2 gün daha devam edebilir (3, 6). Karın ağrısı ile birlikte bulantı, kusma ve kabızlık görülebilir. Karın ağrısına yol açan peritonite bağlı olarak peristaltizm yavaşlayabilir ve direkt grafide hava-sıvı seviyesi izlenebilir (3, 19, 63). Ataklarla birlikte ortaya çıkan bu peritoneal semptomlar akut batın bulguları ile benzer olup bu hastalara apendisit, kolesistit gibi yanlış tanımlar konarak apendektomi veya kolesistektomi yapılabilmektedir.

FMF hastalarında görülen üçüncü en sık bulgu artirit ve artraljidir. Genellikle gezici olmayan, sekel bırakmayan, 24–48 saat içerisinde belirti ve bulguların kademeli olarak gerilediği akut monoartrit şeklinde görülür (6, 10, 68). Klinik bulgular arasında en uzun sürendir, genellikle 1 haftada iyileşir. FMF hastalarında akut romatizmal ateşin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (69). Ayrıca bu hastalarda yüksek ASO titreleriyle birlikte aşırı antistreptokokal yanıtın gözlenebileceği ileri sürülmüştür (69,70).

FMF hastalarında plevra ve perikard inflamasyonu da olabilir. Perikardit görülme sıklığı %0,5 – 2.4 arasında değişebilmektedir. Tamponad ve restriktif perikardit nadirdir. Plevral ve perikardiyal efüzyon da gözlenebilir (19, 46, 68, 71). Tek bulgu olarak perikardit saptanan FMF vakaları bildirilmiştir (72).

Hastalarda ortalama %50 oranında dermatolojik bulgu olarak, erizepel benzeri döküntüler görülebilir. Özellikle alt ekstremitelerin distalinde, kırmızı, sıcak, deriden kabarık ortalama olarak bir iki gün kadar sürüp daha sonrasında kendiliğinden geçen lezyonlar olabilir, sellülit ile karışabilir (19, 57).

FMF’li hastalarda bu tutulumların dışında nadir olarak görülebilen tunika vaginalis inflamasyonuna bağlı testis torsiyonu, akut pelvik inflamatuvar hastalık, baş ağrısı, aseptik menenjit, ovulasyon disfonksiyonu görülebilmektedir (10, 16, 48).

FMF hastalığında vaskülit görülme sıklığı artmıştır. En sık görülen vaskülit Henoch-Schönlein purpurasıdır. Ayrıca Behçet hastalığının ve Poliarteritis nodoza hastalığının da FMF’de görülme sıklığı artmaktadır. Bu açıdan FMF hastalarının sorgulanması gerekir (73-75).

FMF’nin en önemli komplikasyonu AA tipi amiloidozdur. Erkeklerde daha sık ortaya çıkar ve gelişimini önlemek için erken tanı ve tedavi önem arz eder (52, 76). Serum amiloid A (SAA) proteinin yapısının bozulması sonucunda böbreklerden atılamayıp depolanmasıyla oluşur. Özellikle böbrekleri etkilemekle birlikte beyin, karaciğer, dalak, kalp, akciğer, tiroid ve testis gibi organları da etkileyebilmektedir (48). Kalp tutulumunda restriktif kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği, iletim anomalileri gözlenebilir (77). M694V mutasyonu homozigot olan bireylerde amiloidozis gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (78). Türklerde yapılan bir araştırmada böyle bir ilişki saptanmamıştır (76). Çevresel

faktörlerin de amiloidozis gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (48). Ayrıca yapılan bir araştırmada amiloidoz gelişiminde belirleyici faktörler olarak; erkek cinsiyeti, aile öyküsü, anne-baba akrabalığı, devamlı mikroalbuminürei ve artrit belirtilmiştir (79).

Amiloidozisin ilk bulgusu proteinürüdür. Hastalığın ilerlemesi ile proteinüri sürekli hale gelir, nefrotik sendroma yol açar, böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Yapılan bir araştırmada, amiloidozun güçlü göstergesi olan proteinürinin tekrarlanan idrar analizleriyle dışlandığı belirtilmektedir (80).

Amiloidozis tanısı genellikle biyopsi ile yapılmaktadır. Böbrek, rektum, subkutan yağ dokusu örnekleri alınabilir (46). Hastalarda düzenli kolşisin kullanımı amiloidoz gelişimini önlemektedir (81).

2.1.7. Laboratuvar bulguları

Hastalığın kesin tanısı için özgün bir laboratuvar testi yoktur. Atak sırasında lökosit düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, SAA ve fibrinojen, düzeylerinde belirgin yükselme olmaktadır (10, 11, 12). İnflamasyon ile ilişkili sitokinler olan TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin de FMF atağında yükseldiği gösterilmiştir (11). Atak sonrası dönemde ise akut faz proteinleri normale dönmekte ya da anlamlı düşüş göstermektedir (10). Özellikle atak dışı dönemde de CRP, IL-6, IL-8 düzeylerinin yüksek tespit edildiği çalışmalar, FMF hastalarında asemptomatik dönemde de subklinik inflamasyonun devam ettiğini düşündürmektedir (13, 15). Subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge SAA'dır (13). Ayrıca atak sırasında geçici albuminüri, hematüri ve dışkıda gizli kan görülebilmektedir (82). Fakat devam eden proteinüri olması durumunda amiloidozis akla gelmektedir (10).

2.1.8. Tanı

FMF tanısında öncelikle klinik veriler ve öykü yol gösterici olmaktadır. Günümüzde FMF tanısı için en sık Tel-Hasshomer tanı kriterleri kullanılmaktadır (4).

Çizelge 2.1. Tel-Hashomer tanı kriterleri (4).

Major Kriterler
1. Peritonit, plevrit veya sinovit ile birlikte tekrarlayan ateşli epizotlar
2. Predispozan hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz
3. Kolşisin tedavisine anlamlı yanıt alınması
Minör Kriterler
1- Tekrarlayan ateşli epizotlar
2- Erizipel benzeri eritem
3-Birinci derece akrabalarda FMF öyküsü

Kesin Tanı: 2 majör veya 1 majör 2 minör, **Olası Tanı:** 1 majör ve 1 minör

Genetik tetkiklerdeki ilerlemelere karşın hastalığın kesin tanısı klinik özellikler ve diğer laboratuvar bulgularına dayanarak konur (6). Klinik tanı kesinse genetik tanı ne olursa olsun hastaya FMF tanısı konup tedavi verilmekte olup genetik test doğrulama testi olarak kullanılır (1).

2.1.9. Tedavi

FMF’de ömür boyu kolşisin tedavisi kullanılmaktadır. 1972 yılında Goldfinger tarafından kolşisinin faydaları gösterilmiş (29) olup, aynı yıl Dr. Emir Özkan da kolşisin kullanımını önermiştir (30). Kolşisin tedavisinin atakları azalttığı ve amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir (81, 83, 84).

Kolşisin ‘Colchium autumnale’ adı verilen bitkinin ekstrelerinden elde edilen alkaloiddir. Antiinflamatuvar, antimitotik, apoptotik ve antifibrotik etkileri mevcuttur. Emilim yeri ileum olmakla birlikte oral alımı takiben 30 dk - 2 saat içinde plazmada maksimum düzeyine ulaşır. Atılımı başlıca safra yolu ile, %20 - %30 oranında ise idrarla olmaktadır. Günümüzde önerilen kullanım dozu 1 - 1,5 mg/gün’dür. Mediatorlerin salınımını engellemesini, hücre içi mikrotübüllerle etkileşerek (mitoz bölünmede metafaz esnasında mikrotübül sistemini inhibe ederek) gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Güçlü kemotaktik ajanlar olan C5a ve Lökotrien B4 düzeyini azaltır (83). Ayrıca nötrofillerdeki sitokin üretimini kontrol ederek, inflamasyon bölgesine olan ekstrasvazasyonu ve migrasyonu azaltır (85).

Bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yan etkileri genellikle geçici olup doz azaltımı ile gerileyebilmektedir. Doz, diyare geçtikten sonra tekrar arttırılır. Uzun süreli kullanımlarda miyopati, nöropati ve kemik iliği baskılanması görülebilmektedir (83, 84). Özellikle glomerül filtrasyon hızı düşük hastalarda miyopatilere yol açabilir (10, 85). Yan etkiler açısından hastalar 4-6 ay aralıklarla takip edilmelidir. Hamilelik esnasında kolşisine devam edilmesi ve gerekli durumlarda amniyosentez ile hamileliğin değerlendirilmesi önerilir. Anne sütüne geçişi çok az olduğundan emzirme döneminde kullanılabilir (86, 87).

Tedaviye ara verilmeden devam edilmesi ve ömür boyu sürdürülmesi önemlidir çünkü esas etki bu şekilde ortaya çıkmaktadır. Tedaviye ara verildiği zaman ataklar yeniden başlamaktadır (7).

Kolşisin tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda TNF- α (etanercept), IL-1 (anakinra, rilonasept) ve IL-6 antagonisti ilaçların etkili olabileceği gösterilmiştir (88, 89). Yapılan bir araştırmada etanerceptin kullanılması ile semptomlarda belirgin düzelme saptanmıştır (90). Bizim çalışmamıza alınan hastalar sadece kolşisin tedavisi almaktaydı.

2.2. Atriyal Fibrilasyon

2.2.1. Tanım

Atriyal fibrilasyon, koordine olmayan bir şekilde oluşan atriyal aktivasyon ve buna bağlı gelişen mekanik işlev bozukluğu ile karakterize supraventriküler bir aritmidir (91). Elektrokardiyografide düzenli P dalgalarının yerine izoelektrik hat üzerinde küçük, düzensiz, farklı şekillere ve amplitüde sahip fibrilasyon dalgaları görülür (91-93). Atriyoventriküler iletinin normal olduğu durumlarda, atriyal fibrilasyona karşı ventriküler yanıt düzensizdir. Sempatik uyarıya, vagal tonusa, ilaçların etkisine ve ileti sisteminin özelliklerine göre ventriküler yanıt değişmektedir (94).

2.2.2. Epidemiyoloji

Klinik pratikte en sık görülen aritmi olan AF, yaşam kalitesindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra yol açtığı morbidite ve mortalite artışı nedeniyle önemli halk sağlığı problemidir (95-98). Ritm problemleri nedeniyle hastane yatışlarının üçte

birinden sorumludur (99). Tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlara göre daha sık olarak tespit edilmiştir (100). Genel toplumda ortalama AF gelişme yaşı 75'dir (101-103). İlerleyen yaşla birlikte AF görülme sıklığında da artış tespit edilmiştir (102, 104). Yaşın ilerlemesiyle meydana gelen sol ventrikül diyastolik özelliklerindeki değişimlerin neden olduğu atriyal remodelling, AF gelişmesine katkıda bulunmaktadır. AF prevelansı, 40-50 yaşlarında <%0.5 iken, 80 yaşlarında %5-15 olacak şekilde artmaktadır (103, 105-107). 80 yaş üzeri hastaların, toplam AF'li hastaların %36'sını oluşturduğu bilinmekte ve bu oranın 2053 yılında %53'e kadar artacağı düşünülmektedir (104, 108). Uzun süre tanı almadan sessiz seyredebildiği için toplumdaki gerçek prevelansı büyük ihtimalle popülasyonun %2'sine ulaşmaktadır (109). Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri çalışmasında, AF insidansı yılda 1,35; prevelansı ise %1,25 olarak belirtilmiştir (110). Bu rakamlara dayanarak Türkiye'de her yıl 35 bin kişide kronik AF geliştiği ve prevalansının da 310 bin olduğu hesaplanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, AF kadınlarda daha sık gözlenmiş olup bu durumun Türkiye'de kapak hastalıklarının kadınlarda daha sık görülmesi ve yaşlı nüfusun daha az sayıda olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (111).

2.2.3. Tanı ve klinik sınıflama

Tanı

Düzensiz bir nabız AF şüphesini doğurmakla beraber AF tanısının konulması için bir EKG kaydı gereklidir. EKG'de P dalgalarının olmaması, düzensiz gelen QRS kompleksleri ve bunların arasında izlenen fibrilasyon dalgaları ile tanı konur. Bu özelliklere sahip olan ve 12 derivasyonlu bir EKG'nin kaydedilmesine izin verecek kadar uzun veya bir ritm şeridinde en az 30 sn süren tüm aritmiler AF olarak kabul edilmelidir (112). AF ile ilgili komplikasyon riski kısa AF epizotları ve aritminin sürekli formları arasında farklı değildir (113). Dolayısıyla, AF ile ilgili komplikasyonların (örn.; inme) önlenmesi için paroksizmal AF'nin saptanması önemlidir. 65 yaş üstü hastalarda ilk inme atağının önlenmesinde nabız muayenesi ile tarama ve düzensiz nabız olan hastalarda EKG çekilmesi özellikle önerilmektedir (114).

Daha yoğun ve uzun süreli takip, yüksek derecede semptomatik hastalarda [Avrupa Kalp Ritmi Derneği IV (EHRA IV)], nükseden senkopu olan hastalarda ve antikoagülasyon için potansiyel bir endikasyonu olan hastalarda (özellikle kriptojenik inmeden sonra) yapılabilir (112, 115, 116).

Sınıflama

AF'nin klinik ve etyolojik faktörlere göre sınıflaması yapılmıştır (117).

Klinik sınıflama

- 1. İlk tanı AF:** İlk kez AF sergileyen her hasta, aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, ilk tanı AF olarak kabul edilmektedir.
- 2. Paroksizmal AF:** Çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanmaktadır. AF atakları 7 güne kadar devam edebilmesine karşın, 48 saatlik zaman noktası klinik açıdan önemlidir. Bu zaman noktasından sonra, spontan sinüs ritmine dönüş olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir.
- 3. Israrıcı (Persistent) AF:** Bir AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğünde veya ilaçlar veya doğru akım kardiyoversiyon (DCCV) ile sonlandırma ihtiyacı ortaya çıktığında ısrarcı AF olarak adlandırılmaktadır.
- 4. Uzun süreli ısrarcı AF:** Bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesine karar verildiğinde, en az 1 yıl sürmüştür.
- 5. Kalıcı (Permanent) AF:** Aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiğinde mevcut olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, ritm kontrolü girişimleri, tanım itibarıyla, kalıcı AF'si olan hastalarda izlenmemektedir. Bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesi halinde, aritmi “uzun süreli ısrarcı AF” olarak yeniden adlandırılmaktadır.

Sessiz AF (asemptomatik); AF ile ilişkili bir komplikasyon olarak kendini gösterebilir (iskemik inme veya taşikardiyomiyopati) veya fırsatçı bir EKG ile tanınabilir. Sessiz AF geçici AF formlarının herhangi biri olarak gözlenebilir (112).

Etyolojik sınıflama;

Birincil (lone) AF: Genellikle 60 yaşın altında görülen ve altta herhangi bir kalp ve akciğer hastalığının bulunmadığı durumda ortaya çıkan AF tablosudur. Zaman geçtikçe lone AF’li hastalar yaşlanma ya da sol atriyum genişlemesi gibi kardiyak bozuklukların gelişmesi nedeniyle bu tanımın dışına çıkarlar, tromboembolizm ve mortalite riskleri de artar (118).

İkincil AF: Akut miyokard infarktüsü, perikardit, pnömoni, pulmoner emboli gibi hastalıkların seyri sırasında görülen AF atakları sekonder AF adını alır ve altta yatan hastalığın tedavisi ile çoğunlukla ortadan kalkar (118). Kapak hastalıklarının özellikle de romatizmal mitral kapak hastalığının sol atriumda yarattığı hemodinamik yükün sonucu ortaya çıkan AF; ‘valvüler AF’ olarak adlandırılır.

2.2.4. Atriyal fibrilasyonun patofizyolojisi

Atriyal fibrilasyon başlamasında bir takım faktörler önemli rol oynamaktadır. Yapısal ve elektriksel remodelling ile birlikte atriyal fibrilasyon tetikleyici faktörü olarak atriyal erken vuru, ventriküler erken vuru, sempatik veya parasempatik uyarı, bradikardi ve akut atriyal gerilme atriyal fibrilasyon patofizyolojisinde önemli yer tutmaktadır (118).

Atriyal fibrilasyon patofizyolojisi birtakım kompleks mekanizmalar ve etkileşimler nedeni ile oldukça karmaşıktır. Atriyal fibrilasyonun başlamasında reentran devrelerin ve otomatisitenin sebep olduğu bölgesel tetikleyici mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Atriyal fibrilasyonun patofizyolojisini açıklayan temel mekanizma multipl mikroreentry dalgacıkları hipotezidir. Bu hipotezde birbirinden bağımsız çok sayıda sürekli ve kendini yeniden üreten dalgacıklardan bahsedilmektedir (119). Bu özellikleri sayesinde daha fazla reentran dalgacık oluşur ve bu şekilde atriyal fibrilasyon süreklilik kazanabilir. Remodelling ile atriyal iletim süresi uzar ve bu sayede reentry dalgacıklarının boyu kısalır ve daha çok dalga oluşur. Daha önce yapılan çalışmalarda interatriyal ileti süresinde artış ile atriyal fibrilasyon atak sıklığının korele olduğu gösterilmiş olup atriyal fibrilasyon başlamasında ve kronikleşmesinde interatriyal ileti bozukluğunun önemi belirtilmiştir (120, 121).

Yapısal kalp hastalıkları atriyumlarda progresif bir remodellinge sebep olabilir. Atriyumlardaki fibroblastların, miyofibroblastlara farklılaşp çoğalması, bağ dokusu artması ve fibrozis bu remodelling sürecinin başlıca özellikleridir. Atriyal fibrilasyon olan hastalarda meydana gelen bazı yapısal değişiklikler şunlardır; interstisyel fibrozis, inflamatuvar değişiklikler, ekstrasellüler matrikste amiloid birikimi, miyositlerde apoptozis, nekroz, hipertrofi ve farklılaşma, gap junctionların yeniden dağılımı, intrasellüler glikojen ve hemakromasitoz birikimi, mikrovasküler değişimler ve endomiyokardiyal fibrozis. Tüm bu değişiklikler reentry gelişimine ve erken vuru ile başlayan atriyal fibrilasyonun kronikleşmesine müsait ortamı sağlarlar (117).

Elektrofizyolojik değişikliklerin başında aksiyon potansiyeli süresinde kısalma ve plato fazında depresyon olması gelir. Bu değişikliklerin temelinde iyonlar, iyon kanalları ve iyon hareketleri vardır. Başta kalsiyum olmak üzere hücre içi ve dışındaki birçok iyonun konsantrasyonu ve iyon kanalları vasıtasıyla olan iyonik hareketleri atriyal fibrilasyon gelişimi sürecinde önemli rol oynamaktadır. İyon kanallarının düzenlenmesi genetik etkenlere bağlıdır. Bazı ailelerde atriyal fibrilasyonunun sık görüldüğü saptanmıştır.

İnsanlarda atriyal fibrilasyonun ilk günlerinde atriyal efektif refrakter periyod kısalır (122). Elektriksel remodelling ile atriyal fibrilasyon başlangıcından sonraki ilk zamanlarda bu disritminin stabilitesinin devamına olanak sağlanır (122). Refrakter dönemin kısalmasından asıl sorumlu iyonlar kalsiyum ve potasyum iyonları ve iyonların hücre içi ve dışına olan akım miktarlarıdır. İçeri akan kalsiyum iyonu downregüle, dışarı akan potasyum iyonu ise upregüle olur. İçeri akımı azalmış olan kalsiyum iyonu nedeni ile intrasellüler kalsiyum depolarının kalsiyum salınımları bozulur ve bir süre sonra atriyal kontraktıl işlevde bozulma meydana gelir (117).

Tüm bu anlatılan elektriksel ve yapısal remodelling, miyositlerin dış strese karşı kendilerini adapte edebilmek için verdikleri bir süreçtir. Meydana gelen remodellingin şekli ve büyüklüğü etkene maruz kalma miktarı ve süresi ile yakından ilgilidir (123, 124). Maruziyet süresi uzadıkça meydana gelen değişikliklerin geri dönülebilirliği azalmaktadır. Atriyal miyositleri en çok etkileyen faktörler; taşikardiye bağlı depolarizasyon miktarının artması,

hipertansiyon, kapak hastalığı, kalp yetmezliğinde olduğu gibi basınç ve/veya hacim artışıdır.

Sol atriyum, sağlıklı bireylerde düşük basınçlarda genişleyebilen bir yapıdır. Dış etmenlere maruz kalan atriyum gerilir ve sertleşir. Bu gerilme ve genişleme ile fibroziste artış görülür. Bu fibrozis ve hasar, atriyal fibrilasyon meydana gelmesi, kronikleşmesi ve atriyal işlevlerin bozulması ile kendini gösterir.

2.2.5. AF etyolojisi

AF'nin etyolojisinde, inflamasyon, infiltrasyon, skar dokusu, dejenerasyon, hormonal, metabolik ve nöral birçok faktör rol oynar (Çizelge 2.2). Epidemiyolojik çalışmalarda, AF'nin en sık nedenleri arasında iskemik kalp hastalıkları, HT, kalp kapak hastalıkları ve kalp yetersizliği olduğu saptanmıştır (102, 125, 126).

Çizelge 2.2. Atriyal fibrilasyon etyolojisi.

Elektrofizyolojik bozukluklar

Artmış otomatisite ve iletim bozuklukları

Atriyal basınç artışı

Mitral ve triküspit kapak hastalıkları

Sistolik veya diastolik fonk. bozukluğuna yol açan miyokardiyal hastalıklar

Sistemik veya pulmoner hipertansiyon

Kalp tm veya trombus

Atriyal iskemi

Koroner arter hastalığı

İnflamatuvar ve infiltratif atriyal hastalıklar

Perikardit, amiloidoz, miyokardit

Atriumda yaşa bağlı fibrotik değişiklikler

Toksik maddeler

Alkol, CO, zehirli gazlar

Sempatik aktivite artışı

Hipertiroidi, feokromasitoma, anksiete, egzersiz

Parasempatik aktivite artışı

Atriyum duvarının primer veya metastatik hastalıkları

Postoperatif

Kalp, akciğer ve özofagus operasyonları

Konjenital kalp hastalıkları

Nörojenik

Subaraknoid kanama

Hemorajik olmayan inme

İdiyopatik (lone AF)

Ailesel AF

AF; atriyal fibrilasyon (127, 128).

2.2.6. AF'nin klinik önemi ve prognoz

AF'nin mortalite ve morbidite üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. AF'li hastaların mortalitesinin, normal popülasyonun 2 katı olduğu ve bunun altta yatan kalp hastalığının şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (125). Başka bir çalışmada sinüs ritmine sahip olgularda mortalite oranı %50 daha az saptanmıştır (129). Framingham çalışmasında da AF'li hastalarda mortalitedeki artış tespit edilmiştir (130). Geniş kapsamlı kalp yetmezliği çalışmalarında, AF'nin, mortalite ve morbidite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (131, 132). Ayrıca AF'li hastalarda yaşam kalitesinin daha kötü olduğu gösterilmiştir (133). AF, inme için bağımsız bir risk faktörü olmakla birlikte, bu hastalarda yılda yaklaşık %5 oranında inme görülmektedir (104, 134). AF'de tromboembolik olaylardaki artmanın nedeni, atriumdaki mekanik kasılma kaybının oluşturduğu artmış trombüs riskidir (135, 136). Tromboembolilerin %90'ı inme, %10'u periferik emboli şeklindedir (102, 104, 135, 136). Kognitif fonksiyonların AF'li hastalarda azaldığı gösterilmiştir (137). AF ve kalp yetmezliği toplumda yaygın olarak görülen iki hastalık olup sıklıkla bir arada görülmektedir. Yüksek ventrükül hızlı aritmilerin uzun sürmesi neticesinde taşikardiye bağlı kardiyomiyopati ortaya çıkabilmektedir (138, 139).

2.2.7. FMF ve AF

AF patogenezinde, sistemik inflamasyonun önemli rol oynadığı bilinmektedir (140). FMF hastalığı ataklar halinde seyreden bir hastalık olsa da, atak dışı dönemde de inflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir (4, 27, 140). FMF hastalarında mevcut olan kronik inflamatuvar sürecin uzaması, atriyal fibroze katkıda bulunarak atriyal aktivasyon zamanının uzamasına yol açabilir. FMF hastalığının daha önceden atriyal elektromekanik iletim bozukluklarına ve ritim anormalliklerine yol açtığı gösterilmiştir (30, 141). Bundan dolayı FMF hastalarında atriyal aritmi sıklığında artış beklenebilir. FMF hastalığının, çeşitli klinik ve subklinik kardiyovasküler tutulumları daha önceden rapor edilmiştir (27, 28, 142, 143). Bu hastalarda kardiyak tutulum morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (144).

2.3. Atriyal İletimin Değerlendirilmesi

2.3.1. Elektrokardiyografik olarak P dalga dispersiyonunun değerlendirilmesi

Sinüs düğümünden çıkan uyarıları atriyoventriküler düğüme ileten özel yollar tanımlanmış olup bu yollar normal atriyal dokuya benzer olmakla beraber miyokardiyal liflerin paralel şekilde dizilmesinden dolayı iletimi hızlandırmaktadır. Sinüs düğümünden çıkan ön ve orta yollar, Superior Vena Cava'nın önünden ve arkasından geçerek atriyoventriküler düğümün üst kısmına, arka yollar ise Crista Terminalis vasıtasıyla atriyoventriküler düğümün arka kısmına ulaşmaktadır. İnteratriyal iletimi sağlayan çok sayıda potansiyel bağlantı bulunmaktadır. Bu bağlantılar atriyumların üst tarafında Bachmann Demeti, Koch Üçgeni bölgesinde atriyoventrikler düğümün sol arka uzantısı, interatriyal septumdaki lifler ve posterior interatriyal lifler olarak sayılabilir.

P dalga süresindeki uzamayı en iyi DII derivasyonunda değerlendirmekle birlikte 120 msn üzeri anormal kabul edilmektedir. P dalga süresi 120 msn üzeri olan hastalarda yapılan bir çalışmada, bu hastaların atriyal dokularından alınan örneklerde miyofibril yapısında bozulma, sarkomer organizasyonunda bozulma, sarkoplazmik retikulum anormallikleri, hücreler arası kollajen birikimi, hücre içinde glikojen depolanması gösterilmiştir. Anormal atriyal iletimi gösteren diğer bir parametre p dalga dispersiyonudur (33). P dalga dispersiyonu (PDD); 12 derivasyonlu elektrokardiyografide en uzun ve en kısa p dalga süreleri arasındaki fark olarak tanımlanır (145). PDD'nin 40 msn ve üzerinde olması sinüs impuls dağılımının bozulduğunun göstergesidir ve bu süredeki artışın AF gelişmesini öngördüğü belirlenmiştir (34, 35).

2.3.2. Ekokardiyografik olarak atriyal elektromekanik gecikmenin değerlendirilmesi

Elektrokardiyografide p dalgasının başlangıcından doku doppler ekokardiyografi ile ölçülen Am dalgası (geç diyastolik akım) başlangıcı arasındaki süre atriyal elektromekanik ileti olarak belirlenebilir (146). Bu yöntem ile ölçülen atriyal iletim süreleri atriyal fibrilasyonun kronikleşmesine zemin hazırlayan aritmojenik substrat değişiklikleri hakkında bize ipucu verebilir. Deniz

ve arkadaşlarının yaptığı daha önceki bir çalışmada paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalarda bu yöntem kullanılarak elektromekanik gecikme değerlendirilmiş olup uzadığı gösterilmiştir (36). Ayrıca FMF hastalarında yine bu yöntem kullanılarak interatriyal ileti gecikmesi olduğu saptanmıştır (30).

2.4. Sol Atriyal Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Sol atriyum miyokardı; üç fonksiyonu içeren bir döngüye sahiptir:

- a- Rezervuar (depolama) fonksiyonu, mitral kapak kapanıp açılması arasında kapsar, sol ventrikül sistolüne denk gelir.
- b- İletim(konduit) fonksiyonu mitral kapak açılması ile pulse wave dopplerde mitral A dalgası başlangıcı arasında kapsar, sol ventrikül erken dolum ve diyastaz fazına denk gelir.
- c- Pompa fonksiyonu ise A dalgası süresince devam eder ve sol ventrikül geç diyastol evresine denk gelir.

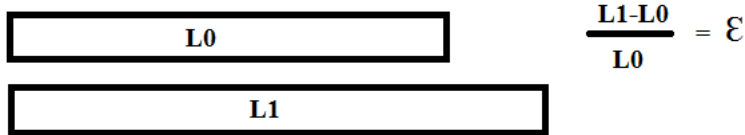
Sol atriyum rezervuar fonksiyonu, atriyal relaksasyon, ventriküler kontraksiyon ve atriyal stiffness'tan etkilenirken iletim fonksiyonu ise sol ventrikül kompliyansından etkilenir.

Sol atriyal mekanik fonksiyonlar; diyastolik disfonksiyonda, kalp yetersizliğinde ve atriyum dokusunda oluşabilecek olumsuz durumlarda bozulabilmektedir. Bu mekanik fonksiyonlar kardiyak debinin idamesine önemli katkıda bulunmaktadır (147). Bu katkı özellikle ventriküler genişleyebilirliğinin azaldığı hastalarda daha da önemli hale gelir. Sol ventrikül disfonksiyonunda, yeterli kardiyak debinin idamesi için atriyal depolama, atriyal konduit ve atriyal pompa fonksiyonlarında yeniden düzenlenme oluşur. Sistemik hipertansiyon gibi ventrikülün diyastolik fonksiyonunun bozulduğu durumlarda atriyal pasif dolumun azalmasına yanıt olarak atriyal aktif boşalmanın artarak kardiyak debinin idame ettirildiği gösterilmiştir(148). Normal kalpte sinüs ritminin kaybedilmesi ile atriyal pompa fonksiyonunda oluşan azalmaya yanıt olarak atriyal konduit fonksiyonundaki kompensatuvar artış kardiyak debide oluşan azalmayı bir miktar dengelemektedir.

Sol atriyum anteroposterior çapının artmış olması Framingham Çalışması'nda atriyal fibrilasyon belirleyicisi olarak, artmış sol atriyum hacmi de inme için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (102). Özellikle sol atriyal maksimum volüm indeksinin kardiyovasküler hastalıklar ile güçlü ilişkisi olduğu bilinmektedir. 28ml/m²'den yüksek değerler sol atriyal genişleme olarak, 34 ml/m²'den yüksek değerler ise sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun değerlendirilmesinde sınır değer olarak belirtilmiştir (150). Sol atriyal fonksiyonlarının değerlendirilmesinde konvansiyonel ekokardiyografi, doku doppler ekokardiyografi, kardiyak MRG, radyonüklid teknikler ve BT ile yapılabilmektedir.

Strain ekokardiyografi, doku Doppler prensibine dayanan, non invazif kardiyak görüntüleme yöntemidir. İlk kez 1973 yılında, Mirsky ve Parmley tarafından myokardiyal strain tanımlanmış olup Heimdal ve arkadaşları ise 1998 yılında doku Doppler ile strain-strain rate ölçümlerini tanımlamışlardır. Strain ekokardiyografi, miyokardiyal komşu segmentlerin translasyon ve gerilmesinden etkilenmemesi ve elde edilen ölçümlerin açı bağımlı olmaması nedeniyle, miyokard fonksiyonunu değerlendirmede daha üstün bir metoddur.

Strain, elastik bir cisme uygulanan yük sonucunda cismin orijinal haline göre meydana gelen deformasyon miktarını ifade eder. Orijinal hale göre değişimi ifade ettiğinden birimsiz olup yüzde olarak ifade edilir. Cismin orijinal boyutuna göre uzaması-kalınlaşması pozitif, kısalması-incelmesi negatif strain olarak tanımlanır (149). Cismin orijinal uzunluğu L₀ ise ve uygulanan yük sonucunda bu cismin L₁ uzunluğuna esnetildiğini varsayarsak, strain $\frac{L_1-L_0}{L_0}$ matematiksel formülü (Lagrangian formülü) ile hesaplanabilir (151).

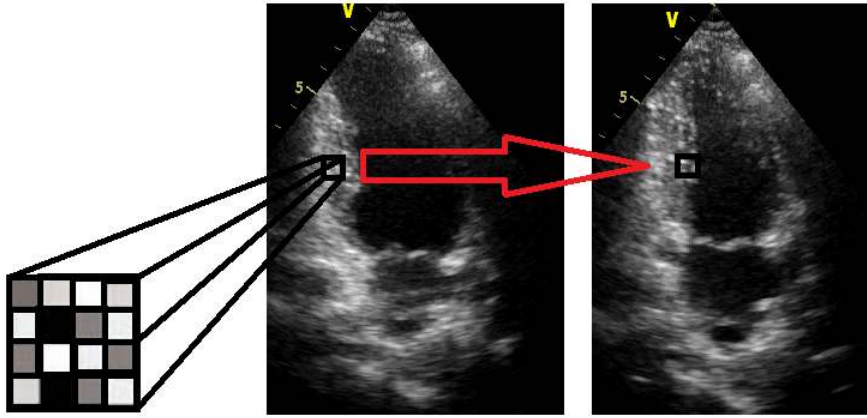


$$\frac{L_1 - L_0}{L_0} = \epsilon$$

Şekil 2.1. Lagrangian formülü.

2 Boyutlu Benek İzleme Yöntemi (2D Speckle Tracking):

Miyokarddan yansıyan ultrason dalgalarının interferansı, iki boyutlu gri skala görüntüde, leke (speckle) olarak adlandırılan bir parlaklık oluşturur. Bu lekeler her bir miyokard bölgesi için rastgele ve düzensiz bir şekilde oluşmakla birlikte her bölge için özel bir dizilim oluşur. Miyokard hareketiyle birlikte yer değiştiren her bir lekelerin sistol ve diyastolde kare kare izlenmesiyle aralarındaki uzaklık değişimi ölçülerek strain değeri hesaplanabilir (4) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. 2D benek izleme yöntemi.

Speckle Tracking tekniği ile ultrason ışınının geliş yönünden ziyade iki boyutta duvar hareketinin yönü boyunca doku takibi yapıldığı için, açı bağımsız ve daha net strain değerleri hesaplanmaktadır. Ayrıca bu teknik, hareketin yönünden bağımsız olup çapraz yönlü hareketleri de takip edebilir. Strain değeri, doku doppler vasıtasıyla da elde edilebilir fakat bu yöntemin birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Bu kısıtlılıklardan en temeli, ultrason ışınlarının doku hareketine göre açı bağımlı olmasıdır. Benek izleme teknolojisi ile strain değerinin hesaplanması bu kısıtlılığı ortadan kaldırarak daha net sonuçlar verebilmektedir.

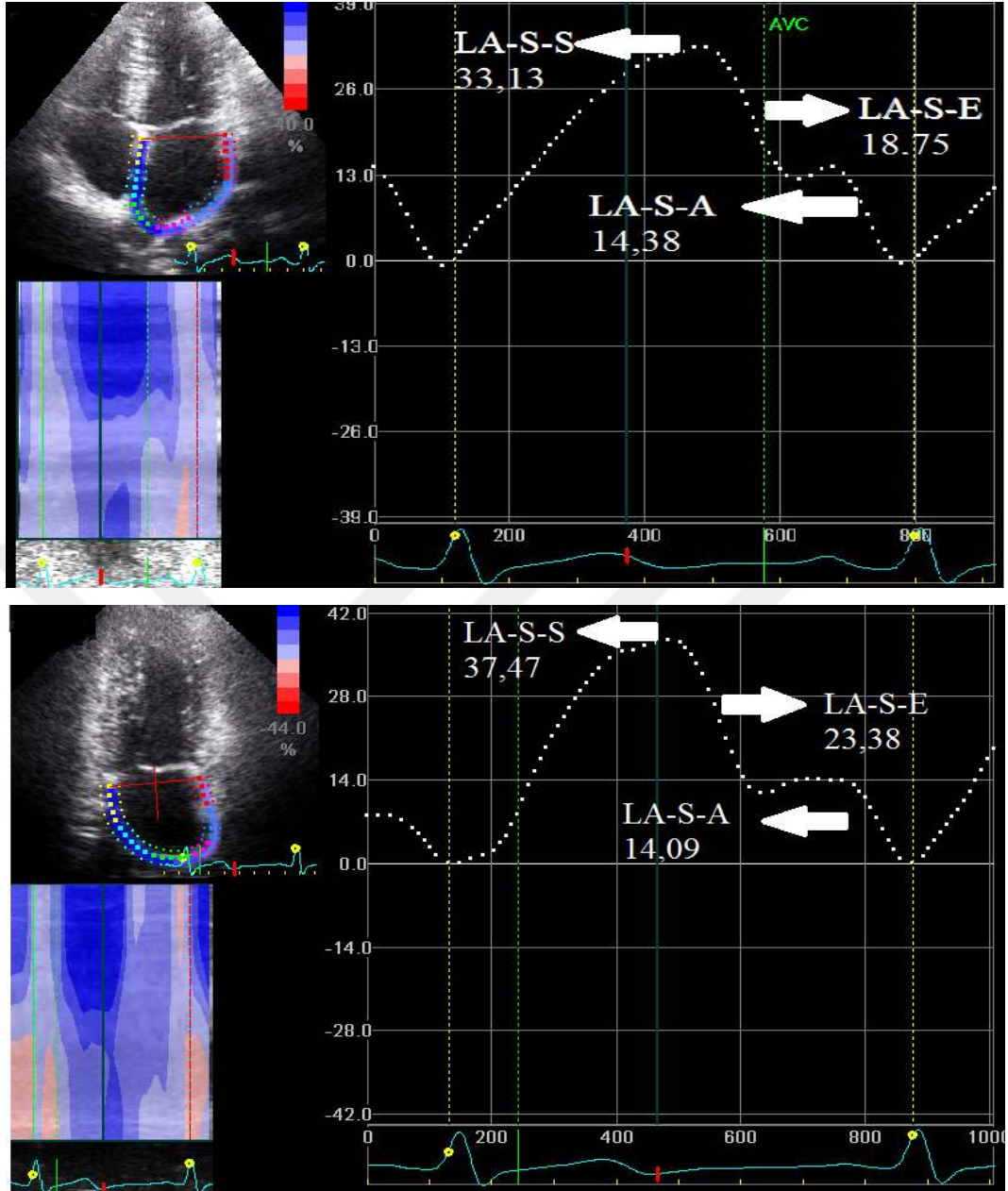
Günümüzde strain ekokardiyografi, sol atriyum fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılmaya başlanmıştır (152-154). Sol atriyal fonksiyonların değerlendirilmesinde strain ekokardiyografi ile ölçülen deformasyon parametrelerinin önemi daha önceden gösterilmiştir (37, 38). Speckle tracking ile sol atriyal strain değerlerinde saptanan anormal değerler çeşitli kardiyak hastalıklarda gösterilmiştir (152-154).

Sol Atriyal Strain Değerlendirilmesi

- 1) Sol atriyal strain S değeri (LA S-S); sol atriyum rezervuar fonksiyonunu göstermektedir.
- 2) Sol atriyal strain E değeri (LA S-E); sol atriyum iletim fonksiyonunu göstermektedir.
- 3) Sol atriyal strain A değeri (LA S-A); sol atriyum pompa fonksiyonunu göstermektedir.

LA S-E değeri hesaplanırken LA S-S değeri ile LA S-A değeri arasındaki fark alınır(154) (Şekil 2.3).

Ventrikül sistolünde ve erken diyastolünde, her iki atriyumda aktif kontraksiyon gözlenmemektedir. Sol atriyum rezervuar periyodunda, pulmoner venlerden sol atriya doluşu gösteren sol atriyal uzama görülür. Sol atriyum, ventriküler erken diyastolde iletim fonksiyonu görerek ventriküler relaksasyon sırasında pasif olarak boşalır. Bu dönemdeki atriyal fonksiyonlar sol ventrikül kompliyansından oldukça fazla etkilenir. Sol atriyal iletim periyodunda, ventriküle doluşla birlikte atriyal duvarda kısalma izlenir. Sol atriyum, ventriküler geç diyastol esnasında atriyal kontraksiyon ile ventrikülün doluşunu tamamlar. Sol atriyum duvarı, kontraksiyon sırasında kısalır ve bu durum kanın sol ventrikül ve pulmoner venlere boşalmasını sağlar (155).



Şekil 2.3. 2D Speckle Tracking yöntemi ile sol atriyum fonksiyonlarının değerlendirilmesi.

Bu veriler doğrultusunda bizim çalışmamızın amacı; atak döneminde olmayan FMF 'li hastaların sol atriyal deformasyon parametrelerini değerlendirip sağlıklı bireylerle karşılaştırarak, FMF 'in sol atriyum deformasyonu üzerine olan etkisini tespit etmeye çalışmaktır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji, Nefroloji, İç Hastalıkları ve diğer birimlerine herhangi bir nedenle başvuran FMF tanılı hastalar incelendi ve çalışma kriterlerimize uygunluk açısından değerlendirildi. Kontrol grubu olarak, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran ve herhangi bir nedenle elektrokardiyografi ve ekokardiyografi laboratuvarına, ilgili tetkik istemi ile gönderilen, elektrokardiyografisi ve ekokardiyografisi normal sınırlarda olan sağlıklı bireyler çalışmaya uygunluk açısından değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstü, daha önceden FMF tanısı olan ve atak döneminde olmayan hastalar,
- Dışlama kriterlerinden herhangi birisine sahip olmayan hastalar,
- Kontrol grubu; gönüllü olarak çalışmaya katılan ve FMF tanısı almamış olan sağlıklı kişilerden seçilmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Hipertansiyon,
- Diabetes mellitus,
- Hiperlipidemi,
- Koroner arter hastalığı,
- Sinüs ritmi dışındaki ritimlerin varlığı,
- Diğer otoimmün veya inflamatuvar hastalıklar,
- Kollajen doku hastalığı,
- Tiroid disfonksiyonu,
- Aktif infeksiyon varlığı,
- Anemi,
- Ciddi kapak hastalığı,
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı,
- Renal veya hepatik disfonksiyon,

- Elektrolit inbalansı varlığı,
- Proteinüri veya bilinen amiloidoz,
- LV EF <%50 veya segmenter duvar hareket bozukluğu,
- Primer kardiyomiyopati,
- Dal bloğu veya atriyoventriküler ileti bozukluğu,
- Perikardit,
- Kardiyoversiyon öyküsü,
- Gebelik,
- Antiaritmik, antidepresan, antipsikotik, antihistaminik ilaç kullanımı.

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya alınan her birey çalışma hakkında bilgilendirilip, her bireyden sözlü ve yazılı onam alındı.

Çalışmaya yukarıda tanımlanan kriterlere uyan 40 FMF (24 erkek, 16 kadın) hastası ve kontrol grubu olarak da 30 kişi (19 erkek, 11 kadın) alındı. Değerlendirmeye alınan kişilerin ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. 15 dakika istirahat sonrasında tansiyonları ölçüldü, 3 ölçüm yapıp ortalaması alındı. Antropometrik ölçümlerden boy ve ağırlık standart ölçüm aletleri kullanılarak ölçüldü. Vücut kütle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosu boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy², kg/m²) hesaplandı. Vücut yüzel alanı (VYA) Mosteller formülü kullanılarak hesaplandı [VYA (m²): (boy (cm) X ağırlık (kg)) / 3600]^{1/2}].

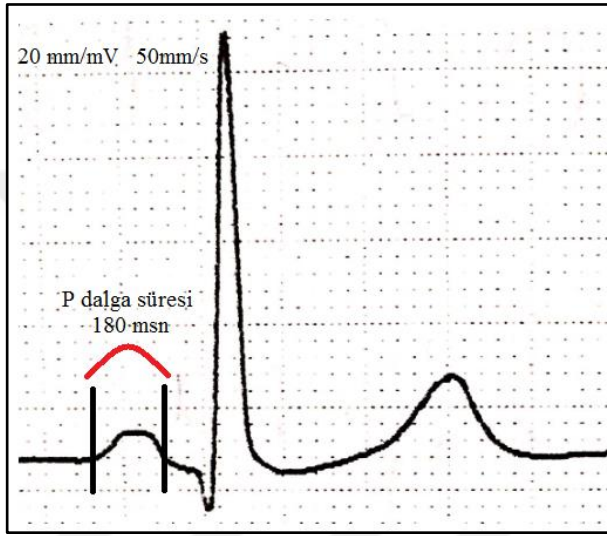
3.2. Yöntem

3.2.1. Elektrokardiyografi ile atriyal iletim sürelerini değerlendirme

Hastaların EKG'leri, sırtüstü yatar pozisyonda, kliniğimiz bünyesinde bulunan, 12 derivasyonlu EKG cihazı (Nihon Kohden Corporation, ECG-1350K) ile elde edildi.

EKG'ler, kayıt hızı 50 mm/sn ve 20 mm/mV amplitud standardizasyonunda kaydedildi. Kayıtlar alınırken olguların normal nefes alıp vermelerine izin verilip, soluk tutma ve konuşmalarına izin verilmedi. Ölçüm değerleri her bir derivasyonda incelenen 3 dalganın ortalaması alınarak hesaplandı. P dalga

başlangıcı olarak P dalgasının ilk defleksiyonun izoelektrik hattın ayrılışı, sonu olarak da izoelektrik hat ile tekrar kesiştiği nokta kabul edildi. 12 derivasyonlu elektrokardiyografideki en uzun P dalga süresi; Pmax, en kısa P dalga süresi; Pmin olarak tanımlandı. P dalga dispersiyonu (Pw), bu iki süre arasındaki fark olarak hesaplandı. EKG ölçümleri tek ve aynı işlemci tarafından büyüteç yardımı ile yapıldı.



Şekil 3.1. P süresi hesaplaması.

3.2.2. Ekokardiyografik değerlendirme

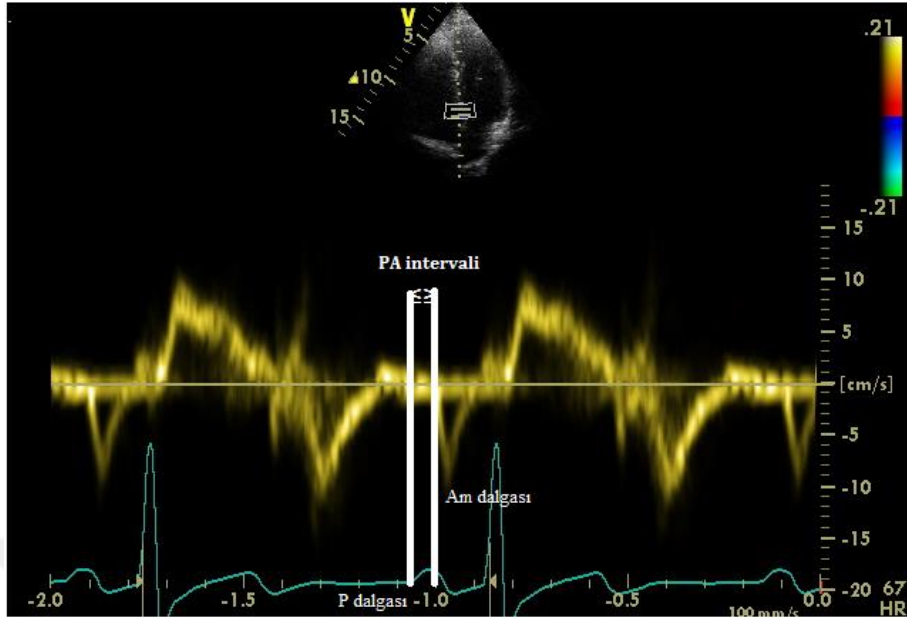
Tüm hastalara ve kontrol grubunun tümüne aynı doktor tarafından Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Ekokardiyografi Laboratuvarında, GE-VingMed Vivid 7 System (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ultrason cihazı ve 4S (1,5-4 MHz) prob kullanılarak yapıldı. Ölçümler sol lateral dekübit pozisyonda, cihaza bağlı elektrokardiyografik ritim monitorizasyonu uygulanarak yapıldı. Standart 2-D ekokardiyografi, M-mod ekokardiyografi, Doppler yöntemleri ile ilgili standart konvansiyonel incelemeler apikal ve parasternal pencerelerden, Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu'nun önerilerine uygun şekilde yapıldı ve ilgili parametreler kılavuz önerilerine göre hesaplandı (150, 156, 157). Sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDd) ve sol ventrikül sistol sonu çapının

(LVESd) hesaplanmasında M-mode yöntemi kullanıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) biplane Simpson's yöntemiyle hesaplandı. Hastaların kalp hızları kaydedildi. Sol ventrikül kütlesi (LVM), Penn Convention formülü; $(1,04[(IVS+PD+SVDÇ)^3-(SVDÇ)^3]-13,6)$ ile hesaplandı. Sol ventrikül kas kütlesi, Mosteller formülü ile hesaplanan vücut yüzeyi alanına bölünerek sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) hesaplandı. Standardizasyon için tüm ölçümler ekspiryum sonunda nefes tutturularak alındı.

3.2.2.1. Ekokardiyografi ile atriyal iletim sürelerini değerlendirme

Doku Doppler ekokardiyografi apikal 4 pencerede, pulse wave doppler belirtecinin 3 mm volüm örnekleyecek şekilde ve hareket yönü ile aynı yönde olacak şekilde mitral septal, mitral lateral ve triküspit lateral annülusa yerleştirilerek cihazın doku Doppler modu altında (otomatik olarak düşük skalada ve filtrede inceleme), 50-100 mm/sn frame rate altında gerçekleştirildi. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu önerilerine uygun şekilde gerçekleştirildi. Hastaların mitral lateral, mitral septal ve triküspit lateral annüler bazal segmentlerin velositeleri ve sistolik zamanları hesaplanarak kaydedildi.

Eşzamanlı ritm trasesindeki P dalgasının başlangıcından geç diyastolik akımın (A' dalgası) başlangıcına kadar olan zaman intervali (atriyal elektromekanik birleşme olarak adlandırılır, PA); mitral lateral annulusundan, mitral septal annulusundan ve sağ ventrikül triküspit annulusundan elde edildi ve sırasıyla PA lateral, PA septum ve PA triküspit olarak adlandırıldı (Şekil 3.2). PA lateral ve PA triküspit arasındaki fark (PA lateral - PA triküspit) inter-atriyal ileti gecikme süresi olarak, PA septum ile PA triküspit arasındaki fark (PA septum-PA triküspit) intra-sağ atriyal ileti gecikme süresi olarak ve PA lateral ve PA septal arasındaki fark (PA lateral- PA septal) inta-sol atriyal ileti gecikme süresi olarak tanımlandı.



Şekil 3.2. Atriyal elektromekanik birleşme, PA intervali ölçümü.

3.2.2.2. Ekokardiyografi ile Sol Atriyal Fonksiyonlarını Değerlendirme

Apikal 4 ve 2 boşluk görüntülemesinde iki düzlem alan-uzunluk metodu (iki düzlem alan-uzunluk formülü: Sol atriyal volüm (ml veya cm^3) = $8/3\pi[(A1)(A2) / (L)]$) kullanılarak sol atriyal volümleri hesaplandı. Sol atriyum maksimum volümü (V_{maks}); sistol sonunda, mitral kapak açılmadan hemen önce, sol atriyum minimum volümü (V_{min}); diyastol sonunda, mitral kapağın tam kapandığı anda ve sol atriyum presistolik volümü (V_p); atriyal sistol başlangıcında (EKG'deki p dalgası başlangıcında) hesaplanarak kaydedildi. Bütün sol atriyal volümleri vücut yüzey alanına (VYA) göre indekslendi. Sol atriyal boşalma fonksiyonları şu şekilde hesaplandı (158,159);

Sol atriyal total boşalma volümü (LATEV)	= $V_{\text{maks}} - V_{\text{min}}$
Sol atriyal total boşalma fraksiyonu (LATEF)	= $(\text{LATEV} / V_{\text{maks}}) \times 100$
Sol atriyal pasif boşalma volümü (LAPEV)	= $V_{\text{maks}} - V_p$
Sol atriyal pasif boşalma fraksiyonu (LAPEF)	= $(\text{LAPEV} / V_{\text{maks}}) \times 100$
Sol atriyal aktif boşalma volümü (LAAEV)	= $V_p - V_{\text{min}}$
Sol atriyal aktif boşalma fraksiyonu (LAAEF)	= $(\text{LAAEV} / V_p) \times 100$
Sol atriyum ekspansiyon indeksi	= $(\text{LATEV} / V_{\text{min}}) \times 100$

Apikal 4 ve 2 boşlukta alınan; saniyede en az 40-50 görüntü alma hızı ile ardışık 3 siklusu içerecek şekilde dijital ortama kaydedilen görüntüler Echopac PC, Version 8, GE Healthcare adlı program ile analiz edilerek 6 segmentte iki boyutlu benek izlemeli ekokardiografik inceleme gerçekleştirildi. Sol atriyal endokardiyal sınırlar, atriyal kontraksiyon sonunda, manuel olarak tarandı ve program tarafından otomatik olarak epikardiyal ve mid-miyokardiyal sınırlar belirlenerek, ilgilenilen alan [region of interest (ROI)] tüm miyokardiyal duvarı içerecek şekilde ayarlandı. Elde edilen görüntü izinin kalitesi, cihaz tarafından kontrol edildi; 6 segmentten kaliteye uygun olmayan birden fazla segment bulunuyorsa işlem tekrarlandı. Birden fazla segmentin görüntü kalitesinin yeterli olmadığı görüntüler analiz edilmedi. Otomatik olarak hesaplanan sol atrial strain S (LA S-S), sol atriyal strain E (LA S-E), sol atriyal strain A (LA S-A) değerleri kayıt edildi. Apikal 4 ve 2 boşlukta elde edilen ve cihaz tarafından hesaplanan sol atrial strain değerlerinin ortalamaları alınarak çalışmamızda değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler ortalama, yüzde ve standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Normallik varsayımının kontrolünde gruptaki örneklem sayısı 50'den küçük olduğu için Shapiro Wilks testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde verilerin dağılımı, normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda Student t testi kullanılmıştır. Sıralı (ordinal) veya normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Pearson korelasyon testi yapılmıştır. 0,05 'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 18-61 yaş arasında 24 erkek ve 16 kadın olmak üzere toplam 40 FMF hastası alındı. Kontrol grubu olarak da Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran 19-60 yaş arasında 19 erkek ve 11 kadın olmak üzere toplam 30 sağlıklı kişi alındı.

FMF olan hastaların ortalama yaş $33,10 \pm 11,32$ yıl, VYA $1,77 \pm 0,21$ m², kalp hızı $72,27 \pm 8,47$ atım/dakika, sistolik kan basıncı $119,25 \pm 9,02$ mmHg, diyastolik kan basıncı $73,87 \pm 6,14$ mmHg olarak saptandı. Kontrol grubunda ortalama yaş $33,9 \pm 10,91$ yıl, VYA $1,85 \pm 0,19$ m², kalp hızı $76,1 \pm 9,81$ atım/dakika, sistolik kan basıncı $118 \pm 8,15$ mmHg, diyastolik kan basıncı $71 \pm 6,87$ mmHg olarak saptandı. Laboratuvar bulguları arasında, CRP düzeyinin FMF grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Diğer parametrelerde iki grup arasında fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun temel karakteristik özellikleri ve laboratuvar özellikleri Çizelge 4.1 ve 4.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol grubunun temel karakteristik özellikleri.

Özellik	FMF hastaları ort $\pm$ ss (n= 40)	Kontrol grubu ort $\pm$ ss (n=30)	P değeri
Yaş (yıl)	33,10 $\pm$ 11,32	33,9 $\pm$ 10,91	0,656
Cinsiyet (E) (n/%)	24 (%60)	19 (%63.3)	0.777
VYA (m ²)	1,77 $\pm$ 0,21	1,85 $\pm$ 0,19	0,114
VKİ (kg/m ²)	23,57 $\pm$ 3,82	25,16 $\pm$ 3,65	0,085
Sistolik kan basıncı (mmHg)	119,25 $\pm$ 9,02	118 $\pm$ 8,15	0,590
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	73,87 $\pm$ 6,14	71 $\pm$ 6,87	0,086
Kalp hızı (atım/dak)	72,27 $\pm$ 8,47	76,1 $\pm$ 9,81	0,106
Sigara (n/%)	16 (%40)	12 (%40)	1,0

Kısaltmalar: VYA; vücut yüzey alanı, VKİ; vücut kütle indeksi.

Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol grubunun temel laboratuvar özellikleri.

Özellik	FMF hastaları ort±ss (n= 40)	Kontrol grubu ort±ss (n=30)	P değeri
Hemoglobin (gr/dl)	14,19±1,40	14,39±1,35	0,484
WBC (uL)	7.408±2,129	7.296±1.818	0,863
PLT (fl)	239.450±55.560	250.900±63.418	0,425
Kreatin (mg/dl)	0,78±0,14	0,77±0,14	0,980
ALT (U/L)	26,72±16,89	22,06±9,08	0,376
ESR (mm/sn)	8,66±8,17	8,05±7,67	0,741
CRP (mg/l)	0,398±0,43	0,204±0,27	0,005
Fibrinojen	291,10±10,73		
SAA	14,68±4,54		

Kısaltmalar: WBC; beyaz küre, ALT; alanin transaminaz, ESR; eritrosit sedimentasyon hızı, CRP; C-reaktif protein, SAA; serum amiloid A.

FMF olan hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LV EF) %69,2±4,84 sol ventrikül diastol sonu çapı (SVDSC) 44,07±2,75 mm, sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ) 26,87±2,65 mm, interventriküler septum kalınlığı (IVS) 8,97±0,94 mm, posteriyor duvar kalınlığı (PW) 8,95±1,06 mm, sol atriyum anteroposteriyor çapı 34,27±3,84 mm, mitral zirve E akım hızı 0,76±0,12 m/sn, mitral zirve A akım hızı 0,64±0,13 m/sn olarak saptandı. Kontrol grubunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LV EF) %71,8±6,31 sol ventrikül diastol sonu çapı (SVDSC) 46,33±4,42 mm, sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ) 27,60±3,76 mm, interventriküler septum kalınlığı (IVS) 9,3±0,95 mm, posteriyor duvar kalınlığı (PW) 8,90±1,06 mm, sol atriyum anteroposteriyor çapı 33,5±2,68 mm, mitral zirve E akım hızı 0,79±0,13 m/sn, mitral zirve A akım hızı 0,62±0,10 m/sn olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografik özellikleri Çizelge 4.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Hasta ve kontrol grubunun konvansiyonel ekokardiyografi bulguları.

Özellik	FMF hastaları ort±ss (n= 40)	Kontrol grubu ort±ss (n=30)	P değeri
LA (mm)	34,27±3,84	33,5±2,68	0,349
SVDSÇ (mm)	44,07±2,75	46,33±4,42	0,011
SVSSÇ (mm)	26,87±2,65	27,60±3,76	0,348
EF Simpson (%)	69,2±4,84	71,8±6,31	0,055
İVS (mm)	8,97±0,94	9,3±0,95	0,155
PW (mm)	8,95±1,06	8,9±1,06	0,882
SVKİ (gr/m ²)	90,25±12,14	96,03±17,31	0,105
FS (%)	39,37±4,08	40,53±5,04	0,442
Mitral E (m/sn)	0,76±0,12	0,79±0,13	0,406
Mitral A (m/sn)	0,64±0,13	0,62±0,10	0,713
Mitral E/A	1,24±0,084	1,30 ±0,072	0,347
EDZ (msn)	242,97±51,77	212,06±39,00	0,008
İVRT (msn)	86,20±9,45	75,76±8,98	<0,001
MPI (%)	0,56±0,08	0,50±0,06	0,002
Mitral E/E'	5,90±1,27	5,65±1,29	0,409

Kısaltmalar: LA; sol atriyum, SVDSÇ; sol ventrikül diyastol sonu çap, SVSSÇ; sol ventrikül sistol sonu çap, EF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, İVS; anterior septum, PW; postreior duvar, SVKİ; sol ventrikül kütle indeksi, FS; fraksiyonel kısalma, EDZ; E dalgası deselasyon zamanı, İVRT; izovolemik relaksasyon zamanı, MPI; myokard performans indeksi, E'; mitral lateral ve septal annulus doku doppler velociteleri ortalaması.

FMF hastalarında inter-atriyal PA süresi 24,62±8,60 msn, sol atriyal PA süresi 14,72±6,15 msn, sağ atriyal PA süresi 9,9±5,24 olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 12,60±2,58, 6,70±2,18, 5,90±1,78 olarak saptanmıştır. FMF hastalarının ve kontrol grubunun atriyal elektromekanik gecikme değerleri Çizelge 4.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Hasta ve kontrol grubunun atriyal elektromekanik gecikme süreleri.

	FMF hastaları ort±ss (n= 40)	Kontrol grubu ort±ss (n=30)	P değeri
İnter-atriyal PA (msn)	24,62±8,60	12,60±2,58	<0,001
Sol atriyal PA (msn)	14,72±6,15	6,70±2,18	<0,001
Sağ atriyal PA (msn)	9,9±5,24	5,90±1,78	0,003

Kısaltmalar: PA; P dalgasının başlangıcından geç diyastolik akımın başlangıcına kadar olan zaman intervali, atriyal elektromekanik birleşme.

FMF grubunda Pmax süresi 0,1153±0,1414, Pmin süresi 0,0575±0,0080, Pwd 0,0578±0,0112 sn olarak hesaplanmış olup bu değerler kontrol grubunda sırası ile 0,1020±0,0055, 0,0693±0,0086, 0,0327±0,0078 olarak bulunmuştur. FMF hastalarının ve kontrol grubunun P dalga dispersiyonu değerleri Çizelge 4.5’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Hasta ve kontrol grubunun P dalga dispersiyonu değerleri.

Değişken	FMF hastaları ort±ss (n= 40)	Kontrol grubu ort±ss (n=30)	P değeri
Pmax (sn)	0,1153±0,1414	0,1020±0,0055	<0,001
Pmin (sn)	0,0575±0,0080	0,0693±0,0086	<0,001
Pwd (sn)	0,0578±0,0112	0,0327±0,0078	<0,001

Kısaltmalar: Pmax; en uzun P dalga süresi, Pmin; en kısa P dalga süresi, Pwd; P dalga dispersiyonu

FMF hastalarında LA maksimum volüm indeksi 20,20±4,55, LA minimum volüm indeksi 7,89±2,74, LA presistolik volüm indeksi 13,21±3,68 olarak saptandı, toplam boşalma volüm indeksi 12,31±3,22 ml/m², LA pasif boşalma volüm indeksi 6,99±3,05 ml/m², LA aktif boşalma volüm indeksi 5,31±2,32 ml/m² olarak saptandı. Kontrol grubunun LA maksimum volüm indeksi 18,34±5,11, LA minimum volüm indeksi 6,81±2,47, LA presistolik volüm indeksi 11,16±2,81 olarak saptandı, toplam boşalma volüm indeksi 11,52±3,96 ml/m², LA pasif boşalma volüm indeksi 7,18±3,30 ml/m², LA aktif boşalma volüm indeksi

4,34±1,76 ml/m² olarak saptandı. FMF hastalarında ve kontrol grubunda LA maksimum volüm indeksi dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, iki grup birbirine benzerdi. LA maksimum volüm indeksi ise FMF hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. FMF hastalarının ve kontrol grubunun LA mekanik fonksiyon değerleri Çizelge 4.6’da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Hastaların ve kontrol grubunun LA mekanik fonksiyon değerleri.

Değişken	FMF hastaları ort±ss (n= 40)	Kontrol grubu ort±ss (n=30)	P değeri
LAVİmax (cm ³ /ml)	20,20±4,55	18,34±5,11	0,039
LAVİmin (cm ³ /ml)	7,89±2,74	6,81±2,47	0,094
LAVİp (cm ³ /ml)	13,21±3,68	11,16±2,81	0,11
LA toplam boşalma volüm indeksi (ml/m ²)	12,31±3,22	11,52±3,96	0,188
LA pasif boşalma volüm indeksi (ml/m ²)	6,99±3,05	7,18±3,30	0,805
LA aktif boşalma volüm indeksi (ml/m ²)	5,31±2,32	4,34±1,76	0,097

Kısaltmalar: LAVİmax; Sol atriyum maksimum volüm indeksi, LAVİmin; Sol atriyum minimum volüm indeksi, LAVİp; sol atriyum presistolik volüm indeksi, LA; sol atriyum.

FMF hastalarında LA toplam boşalma fraksiyonu 0,611±0,09, LA pasif boşalma fraksiyonu 0,345±0,12, LA aktif boşalma fraksiyonu 0,400±0,12, LA ekspansiyon indeksi 172,52±66,18 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda LA toplam boşalma fraksiyonu 0,624±0,10, LA pasif boşalma fraksiyonu 0,381±0,10, LA aktif boşalma fraksiyonu 0,392±0,13, LA ekspansiyon indeksi 190±100,35 olarak hesaplandı. LA toplam boşalma fraksiyonu, LA pasif boşalma fraksiyonu, LA aktif boşalma fraksiyonu ve LA ekspansiyon indeksi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. FMF hastalarının ve kontrol grubunun LA boşalma fraksiyon değerleri Çizelge 4.7’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7. Hastaların ve kontrol grubunun LA boşalma fraksiyonu değerleri.

Değişken	FMF hastaları ort±ss (n= 40)	Kontrol grubu ort±ss (n=30)	P değeri
LA toplam boşalma fraksiyonu (%)	0,611±0,09	0,624±0,10	0,578
LA pasif boşalma fraksiyonu (%)	0,345±0,12	0,381±0,10	0,193
LA aktif boşalma fraksiyonu (%)	0,400±0,12	0,392±0,13	0,819
LA ekspansiyon indeksi	172,52±66,18	190±100,35	0,384

Kısaltmalar: LA; sol atriyum.

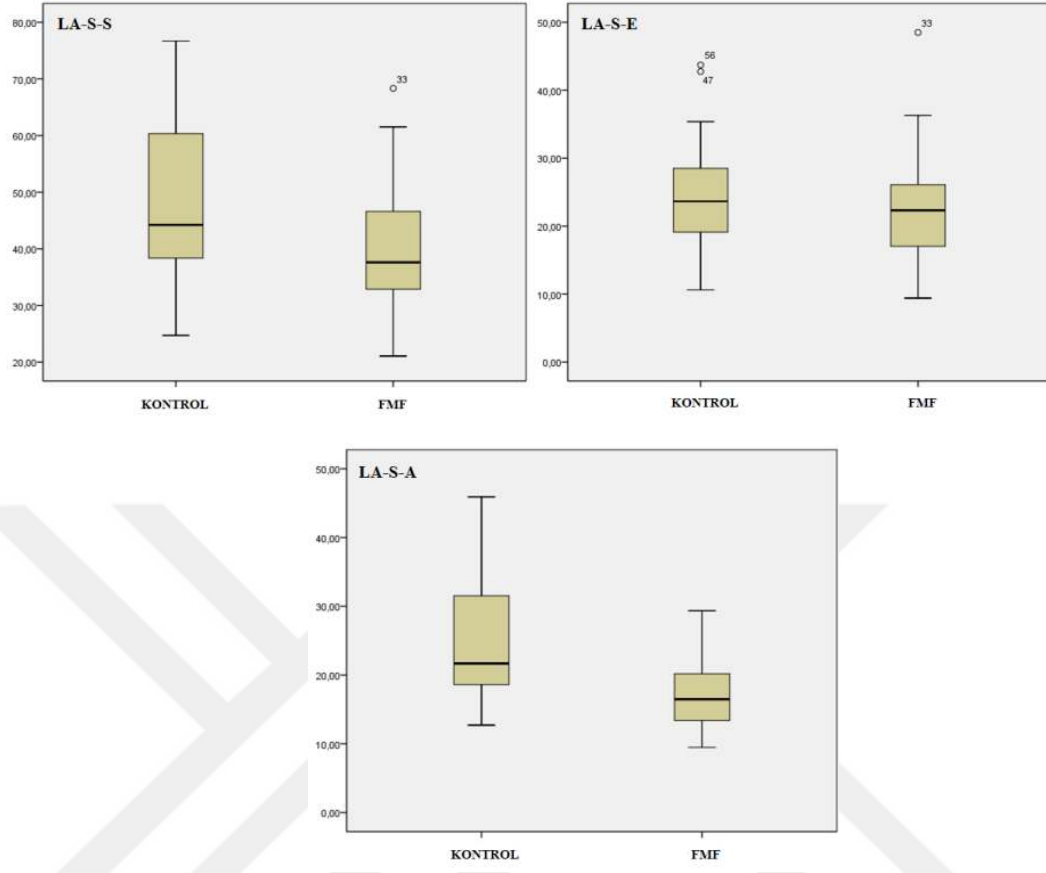
FMF hastalarında LA S-S ortalaması 39,67±10,47, LA S-E ortalaması 22,43±7,38, LA S-A ortalaması 17,21±5,03 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda LA S-S ortalaması 49,79±15,86, LA S-E ortalaması 24,91±8,38, LA S-A ortalaması 24,88±9,24, olarak hesaplandı. FMF hastalarının ve kontrol grubunun LA strain değerleri ayrıntıları ile birlikte Çizelge 4.8 ve Çizelge 4.9’da gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. Hastaların ve kontrol grubunun LA strain değerleri.

	FMF hastaları ort±ss (n= 40)	Kontrol grubu ort±ss (n=30)	P değeri
LA S-S ortalaması	39,67±10,47	49,79±15,86	0,008
LA S-E ortalaması	22,43±7,38	24,91±8,38	0,138
LA S-A ortalaması	17,21±5,03	24,88±9,24	<0,001

Kısaltmalar: LA S-S; sol atrial strain S, LA S-E; sol atrial strain E, LA S-A; sol atriyal strain A

Çizelge 4.9. Hastaların ve kontrol grubunun LA strain sonuçları.



5. TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz Ateşi, tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan, ateş ile birlikte peritonit, sinovit, plevrit, perikardit, artrit ve deri lezyonları ile karakterize, genetik geçiş gösteren sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1-5). Hastalığa neden olan MEFV geni, 16. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. MEFV geninde mutasyon varlığında, hatalı üretilmiş pyrin proteini görevini yerine getiremez ve inflamasyonun kontrol altına alınamamasına neden olur (1, 20, 21).

Birçok organı tutabilmekle birlikte en önemli komplikasyonu renal amiloidoza sekonder gelişen böbrek yetmezliğidir. Kalp tutulumunda restriktif kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği, iletim anomalileri gözlenebilir (77). En sık görülen kalp tutulumu perikardittir. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada bu bulguya rastlamadık. Atak dışı dönemde inceleme yapılmış olması ve hastaların kolşisin tedavisi altında olmaları, bunun nedeni olarak değerlendirilebilir. FMF hastalarında düzenli kolşisin kullanımı amiloidoz gelişimini önlemektedir (81). Çalışmamıza alınan hastalarda bilinen amiloidoz tanısı yoktu ve hastaların ekokardiyografik incelemelerinde amiloidozun karakteristik bulgularına rastlanmamıştır.

Otoimmün hastalıklarda kardiyovasküler tutulumu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (22-26). Bu hastalıklarda kardiyak aritmiler önemli yer tutar. FMF de bir kronik inflamatuvar hastalık olup klinik ve subklinik kardiyovasküler etkileri birçok çalışma ile ortaya konmuştur (27-30). AF gelişmesi için; atriyal dokuda, miyofibrillerin bozulmuş organizasyonu ve fibrozisi ile karakterize yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin oluştuğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (31, 32).

Atriyum miyokardında bu değişikliklere bağlı meydana gelen deformasyon ve fonksiyon kaybının değerlendirilmesinde strain ekokardiyografinin önemi yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (37-39). Günümüzde kullanılmaya başlanan 2D Benek İzleme yöntemi ile sol atriyal deformasyonu daha net ortaya konabilmektedir (40, 41). FMF hastalarında daha önce kardiyak fonksiyonlar Doku Doppler ile sol ventrikül fonksiyonları Strain Ekokardiyografi ile

değerlendirilmiştir fakat bugüne kadar FMF hastalarında sol atriyal deformasyon parametreleri üzerine yeterli çalışma yapılmamıştır.

Çalışmamıza alınan FMF hastaları ve kontrol grubundaki sağlıklı kişilerin temel karakteristik özellikleri birbirlerine benzerdi. Laboratuvar değerlerinden, CRP düzeyi ortalaması her iki grupta da referans sınırlar içerisinde olmasına rağmen FMF grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (FMF grubunda $0,398 \pm 0,43$, kontrol grubunda $0,204 \pm 0,27$ $p=0,005$). Bu yükseklik inflamatuvar sürecin bir parçası olarak ele alındığında, FMF hastalarında atak dışı dönemde, kronik inflamatuvar sürecin devam ettiğinin ve kardiyovasküler etkilenmenin devamlı olduğunun göstergesi olabilir. Ayrıca CRP'nin endotel disfonksiyonu, nitrik oksit seviyesini azalttığı, prostasiklinler üzerine olumsuz etkileri olduğu da bilinmektedir. Bunlar kardiyovasküler olaylar açısından riskli durumları temsil etmektedir.

Grupların konvansiyonel ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında; E dalgası deselerasyon zamanı, izovolemik relaksasyon zamanı ve miyokard performans indeksinin FMF grubunda daha yüksek olduğu ve bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. E dalga deselerasyon zamanındaki bu uzama, FMF hastalarında bozulan diyastolik fonksiyonun göstergesidir. İzovolemik relaksasyon zamanı, her iki grupta da referans sınırlarda olmakla beraber, hasta grubunda daha uzun bulunması, yine diyastolik disfonksiyonun göstergesi olabilir. Miyokard performans indeksindeki bu anlamlı yükseklik ise kötüleşen ventrikül fonksiyonunun (hem sistolik hem diyastolik) niceliksel bir göstergesidir. Gülhan ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada FMF hastalarında sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, bu konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerde FMF hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır (160). Ceylan ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada FMF hastaları ile sağlıklı gönüllülerde sol ventrikül fonksiyonları karşılaştırılmış ve bu konvansiyonel parametrelerden sadece miyokard performans indeksinin FMF hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derece artmış olduğu saptanmıştır (161).

Her iki grubun doppler ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında iki grup arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. 2012 yılında Özdemir ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada FMF hastalarında kardiyak fonksiyonlar doku doppler ile değerlendirilmiş ve bu parametrelerde bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde FMF ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (162).

Atrial fibrilasyon, kaotik atriyal aktivasyon ve buna bağlı gelişen mekanik işlev bozukluğu ile karakterize supraventriküler bir aritmidir (91). En sık görülen aritmi olan AF, yaşam kalitesini düşürmektedir ve yol açtığı morbidite ve mortalite artışı nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemidir (95-98). Tanı 12 derivasyonlu elektrokardiyografi ile konulmaktadır. Fizik muayenede düzensiz nabız vurusu olan kişilerde atriyal fibrilasyondan şüphelenmek ve 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekirmek, hastalığın kötü sonuçlara yol açmadan tanı almasını ve uygun tedavi ile ileride yol açabileceği morbidite ve mortalitenin önüne geçmenin başarılmasını sağlayacaktır. AF'nin etyolojisinde, inflamasyon, infiltrasyon, skar dokusu, dejenerasyon, hormonal, metabolik ve nöral birçok faktör rol oynar. En sık nedenleri arasında iskemik kalp hastalıkları, HT, kalp kapak hastalıkları ve kalp yetersizliği olduğu bilinmektedir (125, 126). Atrial fibrilasyonun en önemli klinik sonucu artmış tromboemboli riskidir. AF patogenezinde, sistemik inflamasyonun önemli rol oynadığı bilinmektedir. FMF ataklar halinde seyreden bir hastalık olsa da ataksız dönemde de sistemik inflamasyonun devam ettiği bilinmektedir (4, 27, 140). Bu artmış inflamatuvar durum atriyal fibroze katkıda bulunarak atriyal aktivasyon zamanının uzamasına yol açabilir ve atriyal disritmilerin gelişmesine sebep olabilir. FMF hastalarında kardiyak tutulum morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (144). Atrial elektromekanik ileti süresi atriyal fibrilasyonun kronikleşmesine zemin hazırlayan aritmojenik substrat değişiklikleri hakkında bize ipucu verebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalarda atriyal elektromekanik gecikme değerlendirilmiş ve uzadığı gösterilmiştir (36).

Atrial elektromekanik gecikme zamanı verileri her iki grupta karşılaştırıldığında FMF hastalarında interatriyal ve intraatriyal elektromekanik gecikme sürelerinin anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı. Acar ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde interatriyal ve intraatriyal elektromekanik gecikme süreleri FMF grubunda

anlamli olarak daha uzun bulunmuş ve bu durumun atriyum myokardındaki yapısal ve elektrofizyolojik değişimler nedeniyle olabileceği belirtilmiştir (30). AF gelişiminin ve rekürrensini prediktörleri olan bu bulgular FMF hastalarında anlamli olarak uzamış olması bu hastaların kardiyovasküler risk altında olduklarını ve rutin kardiyolojik takibin yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

P dalga dispersiyonu; elektrokardiyografideki en uzun ve en kısa p dalga süreleri arasındaki fark olarak tanımlanır. P dalga süresindeki uzama ise atriyumdaki inflamatuvar süreçlerin bir sonucu olarak uzamış interatriyal ileti zamanını göstermektedir. Her iki bulgu da AF gelişimini öngörmek için değerli ve kullanımı kolay noninvaziv parametrelerdir (34, 35). İki grup arasında karşılaştırıldığında Pmax ve Pwd sürelerinin FMF grubunda anlamli olarak daha uzun olduğu saptanmıştır. Acar ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada FMF hastalarında atriyal ileti zamanını sağlıklı popülasyonla karşılaştırılmış ve bizim çalışmamızdaki gibi Pmax ve Pwd değerleri anlamli olarak FMF grubunda daha yüksek saptanmıştır (30). Ayrıca Acar ve arkadaşları, Pmin değerinde FMF grubunda istatistiksel olarak anlamli olmasa da azalma olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak Pmin değeri FMF grubunda istatistiksel anlamli olarak daha düşüktü. Ayrıca Nushinovitch ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada, FMF’de p dalga dispersiyonunu incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına bakıldığında sağlıklı gönüllülerle FMF grubu arasında Pmax, Pmin ve Pwd arasında fark saptanmamıştır (163). Bu farklılıkların nedeni olarak, hasta takibinin süresinin ve hasta alımının farklı aylarda yapıldığının olabileceğini düşünmekteyiz. Zira Pwd’nun sezonal varyasyon gösterdiği sağlıklı insanlarda gösterilmiştir.

Sol atriyal mekanik fonksiyonlar ventrikül ve atriyum dokusunda oluşabilecek patolojik durumlarda bozulabilmektedir. Sol atriyum anteroposterior çapının artmış olması atriyal fibrilasyon belirleyicisidir. Artmış sol atriyum hacminin de inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu daha önce yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (102). Strain ekokardiyografi LA fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılan ekokardiyografik bir yöntemdir ve ölçülen deformasyon parametrelerinin sol atriyal fonksiyonları belirlemedeki önemleri bilinmektedir.

Her iki grubun sol atriyal volümleri karşılaştırıldığında, sadece sol atriyal maksimum volümünde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde FMF hastalarında artış saptandı. Bunun sebebi sol ventrikül dolum basıncındaki artış olabilir (sistolik ve diyastolik disfonksiyona bağlı olarak). Bu volümdeki artış sol atriyal genişlemeye neden olur ve zamanla sol atriyum kompliyansında azalma, atriyum depolama ve kontraktıl fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanabilmektedir. Diğer volümetrik parametrelerde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sol atriyum mekanik fonksiyonları karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu şekilde hesaplanan konvansiyonel değerlerde fark saptanmaması kardiyovasküler tutulumu dışlamada yetersiz kalabilmektedir. Bu çalışmada, sol atriyal deformasyon parametreleri olası erken kardiyak etkilenmeyi değerlendirmek için incelenmiştir.

Çalışmamızda sol atriyal deformasyon parametresi olarak, sol atriyal rezervuar ve kontraksiyon strain değerlerinde FMF grubunda anlamlı olarak daha düşük değerler saptandı. Atriyal iletim fonksiyonunu gösteren strain değeri de FMF grubunda daha az olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde FMF grubunda daha önce bu konuda yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır.

Daha önceki çalışmalarda gösterilen bulgulara dayanarak hipertansiyon ve yaşlılık gibi, sol atriyal rezervuar ve iletim fonksiyonunda azalma saptanan durumlara yanıt olarak atriyal kontraksiyon fonksiyonunda kompensatuar artış beklenebilirdi. Fakat bizim çalışmamızda atriyal kontraksiyon fonksiyonu pasif iletim fonksiyonuna göre istatistiksel olarak daha azalmış saptanmıştır. Bunun nedeni olarak FMF'deki inflamatuvar sürecin atriyal myokardiyumunu primer olarak daha fazla etkilemiş olabileceği ve kontraksiyon fonksiyonunu daha fazla etkilediği düşünülebilir. Bu deformasyon parametrelerinin korelasyon analizinde anlamlı bir bulguya rastlamadık. Bu noktada, hasta sayımızın az olması, genetik belirteçlerin hepsine ulaşamaması ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme gibi kardiyak amiloidozu ve atriyal fibrozisi gösteren ileri tetkiklerin yapılmamış olması gibi kısıtlılıklar olduğunu düşünmekteyiz.

Bu sonuçlar, FMF hastalarında konvansiyonel ekokardiyografik bulguların erken dönemde kardiyak disfonksiyonu göstermede yetersiz kalabileceğini

göstermektedir. Bu çalışma ile FMF hastalarında sol atriyal tutulumu erken dönemde saptamak için, sol atriyum deformasyon parametrelerinin kullanılabileceğini göstermiş olduk. Bu sayede, FMF ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonların erken saptanması ve gerekli koruyucu önlemlerin alınması ile morbidite ve mortalitenin önlenebileceğini ayrıca yaşam kalitesinin de artırılabilceğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın sınırlılıkları

Çalışmamız prospektif olmasına rağmen, hasta sayısının az olması ve hastaların uzun süreli takibinin yapılmamış olması başta gelen kısıtlılıklardır. Kardiyak amiloidozun ve atriyal fibrozisin gösterilmesinde, manyetik rezonans görüntüleme ya da biyopsi ile değerlendirmenin ve 24 saatlik ritm holter analizinin yapılmamış olması da diğer kısıtlılıklar arasında sayılabilir.

6. SONUÇLAR

Kronik, inflamatuvar bir hastalık olan ve atak dışı dönemde de bu inflamatuvar sürecin devam ettiği gösterilen FMF’de, atriyal elektromekanik gecikme sürelerinin ve p dalga dispersiyonunun anlamlı olarak daha yüksek saptanması bu hastaların AF gelişimi açısından risk altında olduğunu gösterebilir. Ayrıca bu hastalarda konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlerle henüz saptanmamış olan atriyal deformasyonun speckle tracking strain yöntemi ile erken dönemde tanınabilmesi mümkün görünmektedir.

Buradan çıkan sonuçla FMF hastalarının, periyodik olarak kardiyolojik muayenelerinin ve ekokardiyografik incelemelerinin yapılmasıyla kardiyak etkilenimin erken dönemde incelenmesi gerektiği kanısındayız. Bu sonuçların daha geniş hasta gruplarında ve daha uzun izlem süreli çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Sol Atrial Deformasyon Parametrelerinin İncelenmesi

Ailesel Akdeniz Ateşi [Familial Mediterranean Fever, (FMF)], düzensiz aralıklarla tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan, ateş ile birlikte peritonit, sinovit, plevrit, perikardit, artrit ve deri lezyonları ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Özellikle atak dışı dönemde de CRP, IL-6, IL-8 düzeylerinin yüksek tespit edildiği çalışmalar, FMF hastalarında asemptomatik dönemde de subklinik inflamasyonun devam ettiğini düşündürmektedir. Otoimmün romatolojik hastalıklarda kardiyovasküler etkilenmeyi ve otonomik disfonksiyonu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu hastalıklarda kardiyak ileti sistemi hasarı ve kardiyak aritmiler önemli yer teşkil etmektedir. FMF de bir kronik inflamatuvar hastalık olup klinik ve subklinik kardiyovasküler etkileri birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Bu hastalar kardiyovasküler tutulum açısından risk altındadır.

Bu çalışmanın amacı, atak döneminde olmayan FMF'li hastaların, sol atriyal deformasyon parametrelerini değerlendirip sağlıklı bireylerle karşılaştırarak, FMF'in sol atriyal fonksiyonlar üzerine olan etkisini tespit etmeye çalışmaktır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi birimlerine herhangi bir nedenle başvuran FMF tanılı hastalar ve kontrol grubu olarak da sağlıklı bireyler çalışmaya uygunluk açısından değerlendirilip çalışmaya alındı. Kriterlere uygun olan 40 FMF (24 erkek, 16 kadın) hastası ve kontrol grubu olarak 30 kişi (19 erkek, 11 kadın) alındı.

Gruplar arasında temel karakteristik özellikler benzer saptandı. Laboratuvar parametrelerinden sadece CRP düzeyinin, normal referans aralığında olmakla birlikte FMF hastalarında anlamlı bir şekilde artmış olduğu saptandı. Konvansiyonel ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında; EDZ, İVRT ve MPI'nin FMF grubunda daha yüksek olduğu ve bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Doppler ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında, iki grup arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Atriyal elektromekanik gecikme zamanı verileri her iki grupta karşılaştırıldığında FMF hastalarında interatriyal ve intraatriyal elektromekanik gecikme sürelerinin anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı. İki grup arasında karşılaştırıldığında Pmax ve Pwd sürelerinin FMF grubunda anlamlı olarak daha uzun olduğu saptanmış olup Pmin değeri, FMF grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük gözlenmiştir.

Her iki grubun sol atriyal volümleri karşılaştırıldığında, sadece sol atriyal maksimum volümünde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde FMF hastalarında artış saptandı. Diğer volümetrik parametrelerde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sol atriyum mekanik fonksiyonları her iki grup arasında benzer saptanmıştır. Bu şekilde hesaplanan konvansiyonel parametrelerde fark saptanmaması kardiyovasküler tutulumu dışlamada yetersiz kalabilmektedir. Bu çalışmada, sol atriyal deformasyon parametreleri olası erken kardiyak etkilenmeyi değerlendirmek için incelenmiştir.

Sol atriyal deformasyon parametresi olarak, sol atriyal rezervuar ve kontraksiyon strain değerlerinde FMF grubunda anlamlı olarak daha düşük değerler saptandı. Atriyal iletim fonksiyonunu gösteren strain değeri de FMF grubunda daha az olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde FMF grubunda daha önce bu konuda yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Önceki çalışmalarda gösterilen bulgulara dayanarak hipertansiyon ve yaşlılık gibi, sol atriyal rezervuar ve iletim fonksiyonunda azalma saptanan durumlara yanıt olarak atriyal kontraksiyon fonksiyonunda kompensatuar artış beklenebilirdi. Fakat bizim çalışmamızda atriyal kontraksiyon fonksiyonu pasif iletim fonksiyonuna göre istatistiksel olarak daha azalmış saptanmıştır. Bunun nedeni olarak FMF'deki inflamatuvar sürecin atriyal myokardiyumunu primer olarak daha fazla etkilemiş olabileceği ve kontraksiyon fonksiyonunu daha fazla etkilediği düşünülebilir.

Bu deformasyon parametrelerinin korelasyon analizinde anlamlı bir bulguya rastlamadık. Bu noktada; hasta sayımızın az olması, genetik belirteçlerin hepsine ulaşamaması ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme gibi kardiyak amiloidozu ve atriyal fibrozisi gösteren ileri tetkiklerin yapılmamış olması gibi kısıtlılıklar olduğunu düşünmekteyiz.

Bu sonuçlar, FMF hastalarında konvansiyonel ekokardiyografik bulguların erken dönemde kardiyak disfonksiyonu göstermede yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Bu çalışma ile FMF hastalarında sol atriyal tutulumu erken dönemde saptamak için, sol atriyum deformasyon parametrelerinin kullanılabileceğini göstermiş olduk. Bundan dolayı, FMF hastalarının periyodik olarak kardiyolojik muayenelerinin yapılmasıyla kardiyak etkilenmenin erken dönemde incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu sayede FMF ilişkili kardiyovasküler komplikasyonların erken saptanması ve gerekli koruyucu önlemlerin alınmasıyla morbidite ve mortalite önlenebilir ayrıca yaşam kalitesi de artırılabilir. Bu sonuçların daha geniş hasta gruplarında ve daha uzun izlem süreli çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini kanıslındayız.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşı, sol atriyal strain.

8. ABSTRACT

Assessment of Left Atrial Deformation Parameters in Familial Mediterranean Fever Patients

Familial Mediterranean Fever (FMF), is an autosomal recessive, systemic inflammatory, self-limiting disease that is characterized by repeated at irregular intervals and peritonitis with fever, synovitis, pleuritis, pericarditis, arthritis and skin lesions. Especially, the studies which detected high levels of CRP, IL-6, IL-8 in non-attack period, suggest that subclinical inflammation is continued in FMF patients during this asymptomatic period of disease. There are many studies which show cardiovascular impaction and autonomic dysfunction in autoimmune rheumatic diseases. The cardiac conduction system damage and cardiac arrhythmias have an important place in these disease. FMF is a chronic inflammatory disease of clinical and subclinical cardiovascular effects have been demonstrated in many studies. These patients are at risk for cardiovascular involvement.

The purpose of this study, to try to evaluate the effect of FMF on left atrial deformation parameters trough comparing both healthy subjects and FMF patients who are not in period of attack.

Healthy controls and the patients diagnosed as FMF and applicant to the units of Akdeniz University Faculty of Medicine for an reason were evaluated in terms of compliance and included in the study. 40 FMF patients appropriate for criterias (24 male, 16 female) and a control group of 30 subjects (19 male, 11 female) were included.

The basic characteristics were similar between groups. Only CRP levels in laboratory parameters were found to be increased in a meaningful way in FMF patients although in the normal reference range. When the conventional echocardiographic findings compared; EDT, IVRT and MPI were found higher in FMF group and it was seen that these values are statistically significant. Compared Doppler echocardiography findings, there were no significant differences between the two groups.

Atrial electromechanical delay time data were compared in both groups and significant intraatrial and interatrial electromechanical delay in FMF patients was found to be longer. When compared between the two groups, P max and PWD were found to be significantly longer duration in the FMF group, Pmin was observed to be statistically significant lower in FMF group.

Compared two groups of left atrial volume, only the left atrial maximum volume showed an increase in FMF patients to be statistically significant. There were no significant difference in other volumetric parameters between two groups. Left atrial mechanical function was found similar in both groups. It found no difference in the conventional parameters calculated in this way may be insufficient to rule out cardiovascular involvement. In this study, the left atrial deformation parameters were examined to assess the potential early cardiac impaction.

Left atrial contraction reservoir and strain values as left atrial deformation parameters were significantly lower in the FMF group. Although the strain value showing the atrial conduction function is less in FMF group this difference was not statistically significant. On this subject it has not been previously observed in the literature. Based on the findings shown in previous studies, the situation could be expected compensatory increase in response to reduction in atrial reserve and transmission function such as in hypertension and senility. But in our study, atrial contraction function was found to be statistically lower than the passive transmission function. The reason for this, it may thought that inflammatory process because of the FMF may have affected mainly the atrial myocardium and affected the function of contraction.

There were no significant finding in the correlation analysis of deformation parameters. At this point; we believe that there are some limitations such as; the small number of patients, inability to reach all of the genetic markers and limitations for further investigations such as magnetic resonance imaging which shows cardiac amyloidosis and atrial fibrosis.

These results suggest that conventional echocardiographic findings may be insufficient to demonstrate cardiac dysfunction in the early stages of the FMF patients. With this study we have shown that use of the left atrium deformation

parameters can be used to determine the left atrial involvement in FMF patients in early stages. Therefore, we believe that the cardiac involvement should be examined periodically through cardiology examination of FMF patients at an early stage. In this way, the morbidity and mortality can be prevented with the early detection of FMF-related cardiovascular complications and taking the necessary preventive measures, in addition quality of life can also be increased. We believe that this results should be supported by a larger group of patients and long-term follow-up studies.

Key words: Familial Mediterranean Fever, left atrial strain.



9. KAYNAKLAR

- 1- Gedalia A. Hereditary periodic fever syndromes. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th edition. Philadelphia: Saunders&Elsevier 2011; 855-7.
- 2- Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. European Journal of Human Genetics 2001; 9: 473-83.
- 3- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998; 351: 659-64.
- 4- Livneh A, Langevitz P, Zemer D. Criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997; 40(10): 1879-85.
- 5- Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y. Familial mediterranean fever at the Millenium. Clinical spectrum ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. Medicine 1988; 77(4): 268-97.
- 6- Onen F. Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2006; 26: 489-96.
- 7- Patricia W, Ronald ML, David DS. Familial Mediterranean Fever. Pediatric Rheumatology in Clinical Practice. 1. Edition, Springer-Verlag London Limited 2007; 123-9.
- 8- Sohar E, Gafhi J, Pras M. Familial Mediterranean Fever: A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967; 43: 227-53.
- 9- Dizdar O, Kalyoncu U, Karadağ O. Macrophage inflammatory protein-1 α : A link between innate immunity and Familial Mediterranean Fever ? Cytokine 2007; 37: 92-5.
- 10- Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar. Türk Pediatri Arşivi 2006; 41: 9-17.
- 11- Örün E, Yalçınkaya F, Özkaya N. Ailevi Akdeniz Atesi (FMF) Hastalığında Akut Faz Yanıtı ile Tümör Nekrozis Faktör- α , İnterlökin-8 ve İnterlökin-6 Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2002; 55: 2.
- 12- Tunca M, Kırkcalı G, Soytürk M. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. Lancet 1999; 353(9161).1415.

- 13- Düzova A, Bakkaloğlu A, Besbas N. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 4: 509-14.
- 14- Özçakar ZB, Yalçınkaya F, Yüksel S. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in Familial Mediterranean Fever. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 149-52.
- 15- Notamicola C, Didelot MN, Seguret F. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun* 2002; 3: 43-5.
- 16- Barron K, Athreya B, Kastner D. Familial Mediterranean Fever. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Saunders Company, Sixth edition 2011; 643-6.
- 17- Mkrtchyan GM, Boyajyan AS, Ayvazyan AA. Classical pathway complement activity in Familial Mediterranean fever. *Clin Biochem* 2006; 39: 688-91.
- 18- Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 281-92.
- 19- Haghighat M, Derakhshan A, Karamifar H. Familial Mediterranean Fever. *Shiraz E Medical Journal* 2006; 7: 2.
- 20- Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001; 98: 851-9.
- 21- Peru H, Elmacı A, Yorulmaz A. Konya bölgesindeki ailevi Akdeniz ateşli olguların değerlendirilmesi. *Genel Tıp Derg* 2008; 18-1.
- 22- Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DPM. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1954 to 1992. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 29-37.
- 23- Prior P, Symmons DPM, Scott DL. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 92-9.
- 24- Andonopoulos AP, Christodoulou J, Ballas C. Autonomic cardiovascular neuropathy in Sjögren's Syndrome. A controlled study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2385-8.

- 25- Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2010-9.
- 26- Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 123-7.
- 27- Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C. 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; 28: 1211-6.
- 28- Sari I, Arican O, Can G. Assessment of aortic stiffness and ventricular functions in familial Mediterranean fever. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 271-8.
- 29- Akcay A, Acar G, Sayarlioglu M. QT dispersion and transmural dispersion of repolarization in patients with familial Mediterranean fever *Mod Rheumatol* 2009; 19: 550-5.
- 30- 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; 32: 308-13.
- 31- Boutjdir M, Le Heuzey JY, Lavergne T. Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor or arrhythmia? *Pacing Clin Electrophysiol* 1986; 9: 1095-100.
- 32- Aime Sempe C, Folliguet T, Rucker Martin C. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1577-86.
- 33- Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Thepistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, Gialafos JE, Toutouzas PK. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 135: 733-8.
- 34- Willems JL, Robles de Medina EO, Bernard R, Coumel P, Fisch C, Krikler D, et al. Criteria for intraventricular conduction disturbances and preexcitation. World Health Organisational/International Society and

- Federation of Cardiology Task Force Ad Hoc. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 261-75.
- 35- Aytemir K, Özer N, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Ovünç K, et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. PACE 2000; 23: 1109-112.
- 36- Deniz A, Yavuz B, Ciftci O, Sahiner ML, Aytemir K, Tokgozoglu L, et al. Left atrial conduction time detected by tissue Doppler imaging increases in paroxysmal atrial fibrillation patients. Clinical Cardiology 2006; 29(suppl.): III-27.
- 37- Di Salvo G, Caso P, Piccolo R. Atrial Myocardial Deformation Properties Predict Maintenance of Sinus Rhythm After External Cardioversion of Recent – Onset Lone Atrial Fibrillation: A Color Doppler Myocardial Imaging and Transthoracic and Transesophageal Echocardiographic Study. Circ 2005; 112; 387-95.
- 38- Sirbu C, Martyniak A, D’hooge J. A comparative assessment of left and right atrial function in healthy subjects using strain /strain rate imaging. Eur Heart J 2004; 25: 2873.
- 39- Türeli Oktay H. Atrial fibrilasyonlu hastalarda atriyal miyokardiyal fonksiyonların kardiyoversiyon öncesi ve sonrasında atriyal fibrilasyon rekürrensini öngördürmedeki yeri. Uzmanlık Tezi 2009; 1-56.
- 40- Marcucci C, Lauer R, Mahajan A. New Echocardiographic Techniques for Evaluating Left Ventricular Myocardial Function Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2008; 12(4): 228-47.
- 41- Saraiva R, Demirkol S, Buakhamsri A. Left Atrial Strain Measured by Two-Dimensional Speckle Tracking Represents a New Tool to Evaluate Left Atrial Function. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23: 172-80.
- 42- Gabrielli L, Corbalan R, Cordova S. Left atrial dysfunction is a predictor of postcoronary artery bypass atrial fibrillation: Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking. Echocardiography 2011; 28: 1104–8.
- 43- Ozkan C, Ozdemir N, Moe Aung S, Dogan C, Yücel Karabay C, Gecmen C, Omaygenç O, Güler A. Left atrial longitudinal strain parameters predict

- postoperative persistent atrial fibrillation: a speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography* 2013; 30(9): 1061-8.
- 44- Terekeci HM, Ulusoy ER, Kucukarslan NM, Nalbant S, Oktenli C. Familial Mediterranean fever attacks do not alter functional and morphologic tissue Doppler echocardiographic parameters. *Rheumatol Int* 2008; 28(12): 1239-43. doi: 10.1007/s00296-008-0648-y. Epub 2008 Jul 23.
- 45- Kalkan GY, Bayram NA, Erten S, Keles T, Durmaz T, Akcay M, Bozkurt E. Evaluation of left ventricle function by strain imaging in patients with familial Mediterranean fever Department of Cardiology, Ataturk Education and Research Hospital, Bilkent, Ankara Turkey.
- 46- Örün E, Yalçınkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Atesi Hastalığı ve Amiloidoz. *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi* 2003; 12: 1-7.
- 47- Kuijka LM, Hoffmanb MH, Nevenc B, Frenkeld. J Episodic Autoinflammatory Disorders in Children. In: Rolando Cimaz and Thomas Lehman, editors. *Pediatrics in Systemic Autoimmune Diseases* 1. edition. The Netherlands: Saunders&Elseiver 2008; 119-20.
- 48- Yalçınkaya F. Ailevi Akdeniz Ateşi – Amiloidoz. Hasanoğlu E. Prof. Dr, Düşünsel R. Prof. Dr, Bideci A. Prof. Dr editörler. *Türk Milli Pediatri Derneği Temel Pediatri*. Güneş Kitap Evi 2010; 1331-4.
- 49- Yesilada E, Savacı S, Yüksel S. Ailevi Akdeniz Atesi Düşünülen Olgularda MEFV Gen Mutasyonları. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12: 235-8.
- 50- Tunca M, Akar S, Hawkins PN. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002; 10(12): 786-9.
- 51- Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(1): 1-11.
- 52- Özdoğan. H. Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi 2003; 34: 63-6.
- 53- Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L. Mapping of a gene causing Familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992; 326: 1507-13.

- 54- International FMF consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RORE gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807.
- 55- French FMF consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever, *Nature Genet* 1997; 17: 25-31.
- 56- Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: New phenotypes Review. *Autoimmunity Reviews* 2012; 12: 31-7.
- 57- Önen F. Familial Mediterranean fever. 2006; 26: 489-96.
- 58- Akar N, Mısırlıoğlu M, Yalçınkaya F. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean fever. 2000; 15: 118-9.
- 59- Hayashi A, Suzuki T, Shimizu A. Periodic fever suppressed by reserpine. *Lancet* 1976; 13: 592.
- 60- Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA. Metaraminol provocation test: A specific diagnostic test for FMF. *Lancet* 1984; 24: 656-7.
- 61- Gang N, Drenth JP, Langevitz P. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26: 890-7.
- 62- Mantzer Y, Brzezinski A. C5a inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1984; 311: 287-90.
- 63- Ayesh SK, Azar Y, Matzner Y. Inactivation of IL-8 by the C5a inactivating protease from serosal fluids. *Blood* 1993; 81: 1424-7.
- 64- Schattner A, Lachmi M, Han T. Tumor necrosis factor in FMF. *Lancet* 1989; 20: 1050.
- 65- Özyılkan E, Simsek H, Telator H. Tumor Necrosis Factor in FMF. *Am J Med* 1992; 92: 579.
- 66- Erken E, Özbek S. Ailesel Akdeniz Ateşinde Serum TNF- α Düzeyleri. VIII.Ulusal Romatoloji Kongresi 1992; 22.
- 67- Koklu S, Ozturk MA, Balci M. Interferon-gamma levels in familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 38e40.
- 68- Mordechai S, Halpern J.G. Familial Mediterranean fever review. *Genetics IN Medicine* June 2011; 13(6): 487-91.

- 69- Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: A pathogenetic relationship? Clin Rheumatol 1999; 18: 446-9.
- 70- Tutar E, Akar N, Atalay S. Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in patients with rheumatic heart disease. Heart 2002; 87: 568-9.
- 71- Kees S, Langevitz, Zemer D. Attacks of pericarditis as a manifestation of Familial Mediterranean fever. Q J Med 1997; 90: 643-7.
- 72- Tutar E, İmamoğlu A, Atalay S. Recurrent pericarditis as a manifestation of Familial Mediterranean fever. Circulation 2000; 101: 71-2.
- 73- İlhan İ, Tınaztepe K, Tınaztepe B. Poliarteritis nodosa ve Ailevi Akdeniz Atesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1989; 32: 151-7.
- 74- Schwartz T, Langevitz P, Zemer D. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: Characterization of the association between the two diseases. Semin Arthritis Rheum 2000; 29: 286-95.
- 75- Touitou I, Magne X, Molinari N. MEFV mutations in Behcet's disease. Hum Mutat 2000; 16: 271-2.
- 76- Tunca M, Akar S, Önen F. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey Results of a Nationwide Multicenter Study. Medicine 2005; 84: 1–11.
- 77- Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. Am J Cardiol 1983; 52: 137-46.
- 78- Delibas A, Öner A, Balcı B. Genetic Risk Factors of Amyloidogenesis in Familial Mediterranean Fever. Am J Nephrol 2005; 25: 434-40.
- 79- Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S. Familial Mediterranean fever in children: Report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amiloidosis. Eur J Pediatr 1997; 156: 619-23.
- 80- Nussinovitch N, Livneh A, Katz K. P wave dispersion in familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2011; 31: 1591–4.
- 81- Zemer D, Pras M, Sohar E. Colchicine in the prevention and treatment of amyloidosis of familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1986; 314(16): 1001-5.
- 82- Niel E, Schermann JM. Colchicine today. Joint Bone Spine 2006; 672-78.

- 83- Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G. Pharmacological and Clinical Basis of Treatment of familial Mediterranean Fever (FMF) with Colchicine or Analogues: An Update. *Current Drug Targets-Inflammation Allergy* 2005; 4: 117-24.
- 84- Niel E, Schermann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine* 2006; 672-78.
- 85- Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 48-59.
- 86- Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 245-6.
- 87- Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1213-7.
- 88- Pras M. Familian Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 92-7.
- 89- Merav L, Jean-Michael S, Yiel S, Colchicine Nonresponsiveness in familial Mediterranean Fever: Clinical, Genetic, Pharmacokinetic, and Socioeconomic Characterization *Semin Arth and Rheum* 2004; 33: 273-82.
- 90- Mor A, Pillinger MH, Kishimoto Abeles M, Livneh A, familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 38-40.
- 91- Bellet S. *Clinical Disorders of the Heart Beat*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.
- 92- Waldo AL, Van Wagoner DR. Atrial Fibrillation: In: PM Spooner, MR Rosen (eds.) *Foundations of Cardiac Arrhythmias. Basic Concepts and Clinical Approaches*. New York, Marcel Dekker Inc 2001; 479-512.
- 93- ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Euro Heart J* 2001; 22: 1853-23.
- 94- Prystowsky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998; 1661-93.
- 95- Stratmann B, Tschöpe D. Atrial fibrillation and diabetes mellitus. Correlation, co-existence, and coagulation therapy. *Volume 37, Number 3*, 258-263, 2012.

- 96- Diker E. Evaluation of epidemiologic data, concomitant cardiovascular risk factors, treatment strategies and the current atrial fibrillation registry: RealiseAF Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2011; 39(2): 166-77.
- 97- Crystal E, Connolly SJ. Atrial fibrillation: guiding lessons from epidemiology. Cardiol Clin 2004; 22: 1-8.
- 98- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTi coagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. J Am Med As Soc 2001; 285: 2370-5.
- 99- Rich MW. Epidemiology of atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2009; 25: 3-8.
- 100- Kannel WB, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol 1998; 82: 2-9.
- 101- Feinberg WM, Black Sear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with a atrial fibrillation. Arch In tern Med 1995; 155(5): 469-73.
- 102- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population based cohort: The Framingham Heart Study. J Am Med Assoc 1994; 271: 840-4.
- 103- Frustaci A, Chimenti C, Belocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 1997; 96: 1180-4.
- 104- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997; 96: 2455-61.
- 105- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Refbnew/Paisley study. Heart 2001; 86: 516-21.

- 106- Hassaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, LeMouroux A, LeMetayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-66.
- 107- Lloyd-jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ, Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042-6.
- 108- Greenlee RT, Vidaillet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2004; 20: 7-14.
- 109- ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2010; 38: 1-65.
- 110- Onat A: TEKHARF. Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. İstanbul 2000.
- 111- Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu G, Dursunoğlu D. Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008; 36(4): 214-22.
- 112- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12(10): 1360-420.
- 113- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967–75.
- 114- 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2719–47.
- 115- Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004; 35: 1647–51.

- 116- Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive Supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010; 121: 1904–11.
- 117- Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2010; 31: 2369–429.
- 118- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 854-906.
- 119- Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59–70.
- 120- Bayes de Luna A, Cladellas M, Oter R. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J* 1998; 9: 1112-8.
- 121- Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, Cocina EG, Gomez-Sanchez MA, Tamargo L. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol* 1983; 51: 122–30.
- 122- Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94: 1600–6.
- 123- Nattel S. Electrophysiologic remodeling: are ion channels static players or dynamic movers? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10(11): 1553-6.
- 124- Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(1): 1-11.
- 125- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow- Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476–84.

- 126- Furberg CD, Ptaty BM, Manolio TA, Garden JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-41.
- 127- Türk Kardiyoloji Derneği Atriyal Fibrilasyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türk Kardiyol Dern Arş 2003; 31: 737-62.
- 128- Öncel CR. Atriyal Fibrilasyonda Kardiyoversiyon Başarısını Belirlemede Atriyal Miyokard Deformasyon Parametrelerinin Rolü. Uzmanlık Tezi 2013; 1-47.
- 129- The AFFIRM Investigators: Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109: 1509-13.
- 130- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannal WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
- 131- Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998; 32(3): 695-703.
- 132- Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cerè E, Tognoni G, Cohn JN. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan heart failure trial (Val- HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 545-8.
- 133- Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119: 448 e1–e19.
- 134- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–8.
- 135- Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Go AS. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005; 112(12): 1667-91.

- 136- Atrial fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154(13): 1449-57.
- 137- Mead GE, Keir S. Association between cognitive impairment and atrial fibrillation: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2001; 10(2): 35-43.
- 138- Gossage AM, Braxton Hicks JA. On auricular fibrillation. *Q J Med* 1913; 6: 435-40.
- 139- Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, Veerareddy S, Reddy V, Thakur R. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 710-21.
- 140- Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27: 136-49.
- 141- Gale A, Levin ME. Pericarditis and auricular fibrillation. Occurrence in Familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1963; 112: 234-41.
- 142- Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, Erdogan D, Unler GK, Ciftci O, Topcu S, et al. Impaired coronary microvascular function in Familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis* 2007; 195: e161-e167.
- 143- Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B, Arslan EB, Kalyoncu U, Sahiner L, Karadag O, et al. Are FamilialMediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2351-3.
- 144- Canpolat U, Dural M, Aytemir K, Akdoğan A, Kaya EB, Sahiner L, et al. Evaluation of various cardiac autonomic indices in patients with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. *Auton Neurosci* 2012; 167: 70-4.
- 145- Gökçe M, Görennek B. P Dalga Dispersiyonu. Cilt 1; Sayı 3; Sy 1: Haziran 2003.
- 146- Barletta G, Del Bene R, Fantini F. The normal sequence of right and left atrial conduction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001; 6: 222-8.

- 147- Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. A clinical appraisal of left atrial function. *Eur Heart J* 2001; 22: 22-36.
- 148- Matsuda M, Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol* 1996; 19: 954-9.
- 149- Pislaru C, Theodore A. Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 443-54.
- 150- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA. 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; 18(12): 1440-63.
- 151- D'hooge J, Heimdal A, Jamal F. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1(3): 154-70.
- 152- To AC, Flamm SD, Marwick TH, Klein AL. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4(7): 788-98.
- 153- Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2009; 7: 6.
- 154- Altekin E. Assessment of left atrial dysfunction in obstructive sleep apnea patients with the two dimensional speckle-tracking echocardiography. *Clinical Research in Cardiology* 2012; 101(6): 403-13.
- 155- Sirbu C, Herbots I, D'hooge J, Claus P, Marciniak A, Langeland T, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 199-208.
- 156- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(2): 107-33.

- 157- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7): 685-713; quiz 786-8.
- 158- Poutanen T, Jokinen E, Sairanen H, Tikanoja T. Left atrial and left ventricular function in healthy children and young adults assessed by three dimensional echocardiography. *Heart* 2003; 89: 544–9.
- 159- Blondheim DS, Osipov A, Meisel SR, Frimerman A, Shochat M, Shotan A. Relation of left atrial size to function as determined by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2005; 96: 457–63.
- 160- Yuksel Kalkan G, Akar Bayram N, Erten Ş. Evaluation of Left Ventricle Function by Strain Imaging in Patients with Familial Mediterranean Fever; 0.1111/j.1540-8175.2010.01217
- 161- Ceylan Ö, Özgür S, Örün UA. Assessment of left ventricular functions with tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography in patients with familial Mediterranean fever. 10.5152/akd.2014.5544
- 162- Ozdemir O, Agras PI, Aydin Y. Assessment of cardiac functions using tissue Doppler imaging in children with familial Mediterranean fever. *Cardiology in the Young* 2012; 22: 188–93.
- 163- Nussinovitch N, Livneh A, Katz K. P wave dispersion in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1591–4.