

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

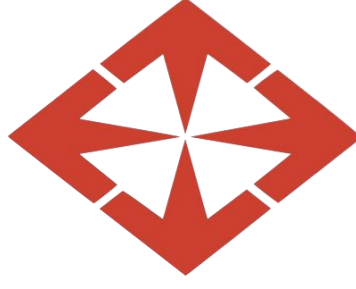
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN
OTOİNFLAMASYONA BAĞLI GELİŞEN KARDİYAK OTONOMİK
DİSFONKSİYONUNUN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meriç Ergene Yeniköy

Ankara, 2022



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN
OTOİNFLAMASYONA BAĞLI GELİŞEN KARDİYAK OTONOMİK
DİSFONKSİYONUNUN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meriç Ergene Yeniköy

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esra Baskın

Ankara, 2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında engin bilgisi ve deneyimiyle yanımda olan, büyük bir sabırla çalışmalarına yorum ve katkıda bulunan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Esra BASKIN'a; Çalışmalarım sırasında farklı bakış açısıyla beni yönlendiren, destekleyen, bilgisiyle yorum ve katkıda bulunan Prof. Dr. Birgül VARAN'a; Tezimin verilerinin değerlendirilmesinde bana yardımcı olan ve bana bu süreçte harika bir ablalık yapan Dr. Meral DEMİR'e; tez çalışmam boyunca verdiği değerli katkılarından ve hayata dair ufkumu genişleten önerileri ile Dr. Hakan GÜNEY'e; en ümitsiz zamanda yetişerek çalışmalarına çok büyük katkısı olan sevgili abim Dr. Ümit YIRTICI'ya teşekkürlerimi sunuyorum. Hayatım boyunca hep arkamda duran, maddi ve manevi desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, bana her zaman güç veren, hayattaki en büyük destekçilerim canım annem Prof. Dr. Aysun ERGENE ve canım babam Prof. Dr. Tuncay ERGENE'ye, her an yanımda hissettiğim, varlığıyla bana güç veren canım kardeşim Kemal Arda ERGENE'ye, desteklerini her zaman hissettiğim ikinci ailem Betül YENİKÖY ve Mahmut YENİKÖY'e sevgili kardeşlerim Dr. Bilalcan YENİKÖY ve Mihriban YENİKÖY'e,; Her zaman nazımı çeken, her konuda beni sonsuz destekleyen, her duruma iyi yönlerden bakmamı sağlayan canım arkadaşım Dr. Nuriye YARAR'a; güler yüzüyle hayatıma renk katan, her zaman yanımda tam hissettiğim canım dostum, gençliğim Dr. Elif ŞAHİN'e, asistanlığım süresince gece gündüz birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm doktor ve hemşire arkadaşlarıma ve son olarak sonsuz sevgisi, ilgisi, sabrıyla ve bana olan tam inancıyla her aşamada yanımda olan hayat arkadaşım sevgili eşim Dr. Musab YENİKÖY'e teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi İle Takip Edilen Hastaların Otoinflamasyona Bağlı Gelişen Kardiyak Otonomik Disfonksiyonunun İncelenmesi

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi, 2022**

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) pyrin proteinini kodlayan 16p13.3 kromozomunda bulunan MEFV (Mediterranean Fever) geninde mutasyon sonucu ortaya çıkan tekrarlayan ateş yüksekliği, döküntü, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ile karakterize sistemik otoinflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın uzun dönem seyrinde birçok organ etkilenebilmektedir. Subklinik, kronik inflamasyon otonom sinir sistemini de etkileyebilmekte, buna bağlı olarak hastalarda zamanla myokard tutulumu, aritmiler ve aterosklerotik değişiklikler sonucunda hayatı tehdit edici ventriküler aritmiler ve ani ölüm oluşabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda AAA hastalarında kardiyak otonomik disfonksiyon varlığını gösteren EKG (Elektrokardiyografi) parametreleri araştırılmıştır. Bu amaçla, EKG üzerinde düzeltilmiş QT dispersiyon (QTcd) ve düzeltilmiş JT dispersiyon (JTcd) gibi kardiyak disfonksiyon parametrelerinin yararlı olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda, AAA tanılı hastaları epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile değerlendirdik ve ventriküler aritmiler için elektrokardiyografik marker olarak kabul edilen bazı EKG parametrelerini inceleyerek kardiyak otonomik disfonksiyonun önemini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji bölümüne Ocak 2010-Aralık 2021 yılları arasında başvuran 0-18 yaş aralığındaki AAA tanısı almış ve sonrasında takip edilen 63 çocuk hasta grubu olarak ve benzer yaşlarda, genel kontrol amacıyla Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvurmuş ek kronik hastalığı olmayan 63 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. AAA hastaları genetik olarak homozigot veya birleşik heterozigot olan ve en az iki yıldır takip edilen, amiloidozu olmayan, ataksız dönemde genel durumu iyi olan hastalardan seçilmiştir.

Hem hasta hem de kontrol grubunun 12 derivasyonlu EKG'si çekilmiş ve EKG parametreleri olarak kalp hızı, QTcmin, QTcmax, JTcmin, JTcmax, QTc dispersiyon, JTc dispersiyon değerlendirilmiştir. EKG parametrelerinin klinik, laboratuvar bulguları ve genetik sonuçları ile ilişkisi araştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $12,1 \pm 4,24$ yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması $13,21 \pm 2,90$ yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların tanı yaşı ortalaması $5,76 \pm 4,43$ yıl, izlem süresi ortalaması $6,41 \pm 4,06$ yıl ve kolşisin tedavi süresi ortalaması $6,54 \pm 3,82$ yıl olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı ve boy düzeyleri birbirine benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). Hasta grubunda CRP (mg/L) ve sedimentasyon ölçüm düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0,05$). Ayrıca kalp hızı(/dk), düzeltilmiş JT dispersiyon (ms) ölçüm düzeyleri de hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek gözlenmiştir ($p < 0,05$). En az bir alelinde M694V mutasyonu olan hastalar ve kontrol grubu EKG parametreleri karşılaştırıldığında kalp hızı ve JTcd ölçüm düzeyleri anlamlı yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$).

Yorum: Çalışmamız AAA hastalarında kalp ileti sistemindeki bozulmanın EKG göstergesi kabul edilen JTcd'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuç AAA hastalarında çocukluk yaş döneminde semptom vermese de kardiyak ileti sisteminde etkilenmenin başladığını düşündürmektedir. AAA hastalarının takibi ve tedavisinde hastaların rutin kardiyolojik değerlendirmelerinin yapılması yararlı olacaktır.

Anahtar sözcükler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Otoinflamasyon, QT dispersiyon, JT dispersiyon, kardiyak otonomik disfonksiyon

ABSTRACT

Investigation of Cardiac Autonomic Dysfunction Due to Autoinflammation in Patients Followed Up with Familial Mediterranean Fever

**Baskent University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Thesis,
Ankara, 2018**

Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is a systemic autoinflammatory disease characterized by recurrent fever, rash, abdominal pain, chest pain, and arthritis, resulting from a mutation in the MEFV gene located on chromosome 16p13.3, which encodes the pyrin protein. Many organs can be affected in the long-term course of the disease. Subclinical, chronic inflammation can also affect the autonomic nervous system. As a result, life-threatening ventricular arrhythmias and sudden death may occur as a result of myocardial involvement, arrhythmias and atherosclerotic changes over time. In recent studies, ECG parameters showing the presence of cardiac autonomic dysfunction in FMF patients have been investigated. For this purpose, it has been suggested that cardiac dysfunction parameters such as QT dispersion (QTcd) and JT dispersion (JTcd) on ECG may be useful. In our study, we aimed to investigate the importance of cardiac autonomic dysfunction by examining the epidemiological, clinical and laboratory characteristics of patients with FMF, as well as some ECG parameters which are accepted as electrocardiographic markers for ventricular arrhythmias.

Material and method: As a group of 63 pediatric patients, aged 0-18 years, who applied to the Department of Pediatric Rheumatology, Baskent University Ankara Hospital, between January 2010 and December 2021, were diagnosed with Familial Mediterranean Fever (FMF), and were followed up, and at similar ages, for general control purposes. 63 healthy children without additional chronic disease who applied to the Department of Pediatric Cardiology were included in the study as the control group. FMF patients were selected from genetically homozygous or compound heterozygous patients who were followed for at least two years, did not have amyloidosis, and were stable in the attack-free period. The 12-lead ECGs of both the patient and the control group were taken and heart rate, QTcmin, QTcmax, JTcmin, JTcmax, QTc dispersion, and JTc dispersion were evaluated as ECG parameters. The relationship of ECG parameters with clinical, laboratory findings and genetic results was investigated.

Results: The mean age of the patients was 12.1 ± 4.24 years and the mean age of the control group was 13.21 ± 2.90 years. The mean age at diagnosis of the patients was 5.76 ± 4.43 years, the mean follow-up period was 6.41 ± 4.06 years and the mean duration of colchicine treatment was 6.54 ± 3.82 years. The gender, age, body weight and height levels of the patient and control groups were found to be similar ($p > 0.05$). CRP (mg/L) and sedimentation measurement levels in the patient group were significantly higher than in the control group ($p < 0.05$). In addition, heart rate (/min) and corrected JT dispersion (ms) measurement levels were found to be significantly higher in the patient group than in the controls ($p < 0.05$). When the patients with at least one M694V mutation in at least one allele and the control group were compared with the ECG parameters, heart rate and JTcd measurement levels were found to be significantly higher ($p < 0.05$).

Conclusion: Our study showed that JTcd, which is accepted as an ECG indicator of the deterioration in the cardiac conduction system, is higher in FMF patients compared to the control group. This result suggests that although FMF patients do not show symptoms in childhood, the cardiac conduction system is affected. Routine cardiological evaluations of patients will be useful in the follow-up and treatment of FMF patients.

Key words: Familial Mediterranean Fever, cardiac autonomic dysfunction, Autoinflammation, QT dispersion, JT dispersion,

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	x
ŞEKİLLER.....	xii
TABLOLAR.....	xiii
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2. Ailevi Akdeniz Ateşi Epidemiyolojisi.....	4
2.3. Ailevi Akdeniz Ateşi Genetiği	5
2.4. Etyopatogenez	7
2.5. Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik Bulguları	9
2.5.1. Ateş yüksekliği.....	10
2.5.2. Abdominal semptomlar	10
2.5.3. Eklem tutulumu.....	11
2.5.4. Kas tutulumu	11
2.5.5. Plevral ve perikardiyal semptomlar	12
2.5.6. Cilt tutulumu	12
2.5.7. Göz bulguları	13
2.5.8. Vasküler tutulum.....	14
2.6. Ailevi Akdeniz Ateşi Laboratuvar Bulguları	14
2.7. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri.....	15
2.8. Ailevi Akdeniz Ateşi Ayırıcı Tanı.....	17
2.9. Ailevi Akdeniz Ateşi Komplikasyonları.....	19
2.9.1. Amiloidoz	19
2.9.2. Amiloidoz Dışı Komplikasyonlar	20
2.10. Tedavi.....	20
2.11. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	22
2.12. Prognoz	24

2.13. Elektrokardiyografi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Grupları	28
3.2. EKG Çalışmaları.....	29
3.3. İstatistik Analizi	29
4. BULGULAR	31
4.1. EKG Parametreleri İle İlgili Bulgular	34
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	50
7. KAYNAKÇA.....	52



KISALTMALAR VE SİMGELER

AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
FMF	Familial Mediterranean Fever
MEFV	MEditerranean FeVer geni
OR	Otozomal resesif
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EMG	Elektromiyografi
QT	Q dalgasının başından T dalgasının sonuna kadar geçen süre
QTc	QT uzaklığının kalp hızına göre düzeltilmiş değeri
JT	Q dalgasının sonundan T dalgasının sonuna kadar geçen süre
JTc	JT uzaklığının kalp hızına göre düzeltilmiş değeri
QTcmax	Düzeltilmiş QT intervalinin en yükseği
QTcmin	Düzeltilmiş QT intervalinin en düşüğü
JTcmax	Düzeltilmiş JT intervalinin en yükseği
JTcmin	Düzeltilmiş JT intervalinin en düşüğü
QTd	QT dispersion
JTd	JT dispersion
QTcd	Düzeltilmiş QT dispersion
JTcd	Düzeltilmiş JT dispersion
Tp-e	T dalgasının tepe noktasından bitimine kadar hesaplanan süre
cTp-e	T dalgasının tepe noktasından bitimine kadar hesaplanan sürenin kalp hızına göre düzeltilmiş değeri
ms	milisaniye
NLR	Nod benzeri reseptör
IL-1 β	Interlökin 1 beta
IL-1	Interlökin 1
IL-6	Interlökin- 6
IL-10	Interlökin-10
IL-12	Interlökin-12
IL-17	Interlökin-17
IL-18	Interlökin-18
TNF	Tümör nekrosis faktör
IFN-G	Interferon gama
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
SICAM-1	Çözünür interselüler adezyon molekül-1
DAMP	Endojen patojen
PAMP	Eksojen patojen
MIP-1-alfa	Makrofaj inflamatuvar protein-1-alfa
TNFRS1A	TNF reseptör süper ailesi tip1A
IgG	Immunglobulin G
CRP	C-reaktif protein
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
SAA	Serum amiloid A
LDH	Laktat dehidrogenaz
CK	Kreatinin kinaz
GH	Growth hormon
IGF-1	Insulin like growth factor-1

TRAPS	Tümör nekrozis faktör ilişkili periyodik ateş sendromu
HIDS	Hiperimmunglobulin D sendromu
PFAPA	Periyodik ateş-Aftöz stomatit-Farenjit-Adenit Sendromu
HSP	Henoch-Schönlein Purpura
PAN	Poliarteriteis Nodosa
MWS	Muckle Wells Sendromu
FCU	Ailesel soğuk ürtikeri
CINCA	Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom
RA	Romatoid artrit
AS	Ankilozan spondilit
SLE	Sistemik lupus eritematosus



ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. AAA hastalığı göç haritası	4
Şekil 2.2. NALP3 Inflamazom tarafından pro-IL-1 β aktivasyonu	7
Şekil 2.3. Erizipel benzeri eritem	13
Şekil 2.4. Kolşisin, TNF blokajı (ör. Etanercept) veya IL-1 β blokajı (ör. Anakinra, Canakinumab, Rilonacept) ile tedavi.....	21



TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Tel Hashomer Kriterleri (56)	16
Tablo 2.2. Livneh Kriterleri (56)	16
Tablo 2.3. Türk Pediatrik FMF kriterleri (57)	17
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verilerinin ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.2. Hasta Grubunun Laboratuvar Sonuçları.....	32
Tablo 4.3. AAA Hasta Grubunun Klinik Bulguları	32
Tablo 4.4. AAA Hasta Grubunun Mutasyon Sınıflaması.....	33
Tablo 4.5. M694V Homozigot Hastaların ve Birleşik Heterozigot Hastaların Tanı Yaş ve İzlem Sürelerinin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.6. Hasta ve Kontrol Grubuna Göre EKG Parametrelerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 4.7. Hasta Grubunda Homozigot Mutasyon ve Birleşik Heterozigot Mutasyonu Olan Hastaların EKG Parametrelerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 4.8. M694V Homozigot ve Kontrol Grubu Arasında EKG Ölçüm Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.9. Hasta Grubunda En Az Bir Allelde M694V Mutasyonu Tespit Edilen Hastalar Ve Kontrol Grubu Arasında EKG Ölçüm Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.10. Hasta grubunda EKG parametrelerinin laboratuvar bulguları ile ilişkisi.....	37
Tablo 4.11. M694V Homozigot mutasyonu olanların EKG parametrelerinin laboratuvar bulguları ile ilişkisi	38
Tablo 4.12. M694V Heterozigot (n=25) mutasyonu olanların EKG parametrelerinin laboratuvar bulguları ile ilişkisi.....	39

Tablo 4.13. Homozigot mutasyonu olan hasta grubunun (n=36) EKG parametrelerinin mikroalbümin düzeylerine göre karşılaştırılması	40
Tablo 4.14. Homozigot mutasyonu olan hasta grubunun EKG (n=36) parametrelerinin SAA düzeylerine göre karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.15. M694V Homozigot hasta grubunun (n=26) EKG parametrelerinin SAA düzeylerine göre karşılaştırılması.....	41



GİRİŞ ve AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), pyrin proteinini kodlayan MEFV (Mediterranean Fever) geninde mutasyona bağılı ortaya çıkan tekrarlayan ateş yüksekliği, döküntü, karın ağrısı, peritonit, göğüs ağrısı ve artrit ile karşımıza gelebilecek çocukluk çağıının en sık kalıtsal otoinflamatuvar hastalığıdır. Tekrarlayan, 1-3 gün süren kısa inflamatuvar ataklar ile karakterizedir, kendiliğinden sınırlanan bir hastalık olup uzun dönemde amiloid birikimi, nörolojik ve kardiyak hasara yol açabilmektedir (1,2). Hastalığın uzun dönem seyrinde farklı organ tutulumları görülebilmektedir. AAA hastalarında subklinik, kronik inflamasyona bağılı olarak zaman içerisinde kardiyak tutulum da görülebilmektedir. Otonomik sinir sisteminin disfonksiyonuna bağılı olarak hastalarda zamanla myokard tutulumu, aritmiler, aterosklerotik değişiklikler ortaya çıkabilmektedir (1,2,3).

Kardiyak otonom sinir sistemi, normal kardiyak elektrofizyolojinin ve kardiyak aktivitenin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Uzun dönem inflamasyona bağılı olarak gelişen kardiyak otonomik disfonksiyon sonucunda hayatı tehdit edici ventriküler aritmiler ve ani ölüm oluşabilmektedir (4). Romatoid artrit, Juvenil Romatoid Artrit ve Sjogren Sendromu gibi birçok romatolojik hastalıkta otonom sinir sisteminin tutulduğu gösterilmiş ve son yıllarda AAA hastalarında da kardiyak otonom sistem disfonksiyonunun varlığı birçok çalışmada tanımlanmıştır (5,6,7).

12 derivasyonlu EKG üzerinde hesaplanan bazı parametreler kardiyak disfonksiyonun ve aritmilerin gösterilmesinde kolay uygulanabilir, noninvaziv bir yöntem olarak tanımlanmaktadır.

Hastalarda uzun süreli, tekrarlayan inflamasyona bağılı olarak farklı organ tutulumları zaman içerisinde gelişebilmekte olup ventriküler aritmiler, kasılma disfonksiyonu gibi kardiyak tutulum bunların içerisinde en önemlileri kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda AAA hastalarında kardiyak otonomik disfonksiyon varlığı araştırılmıştır. Bu amaçla hastalarda kardiyak disfonksiyon parametrelerinin kullanılmasının hastalığın kardiyak tutulum açısından erken tanınmasını ve uygun tedavi stratejileri kullanılarak hastalığın morbidite ve mortalite oranlarında azalma sağlayabileceği düşünülmektedir. En sık kullanılan EKG parametreleri, düzeltilmiş QT dispersiyon (QTcd), düzeltilmiş JT

dispersiyon (JTcd) olup ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon anormalliklerini göstermekte ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (8).

Biz çalışmamızda Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Romatoloji polikliniğinde AAA tanısı ile takip edilen hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarında ventriküler aritmiler için elektrokardiyografik marker olarak kabul edilen düzeltilmiş QTd (OTcd), düzeltilmiş JTd (JTcd) gibi parametrelerini karşılaştırarak AAA hastalarında kardiyak otonomik disfonksiyonun önemini araştırmayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanımı ve Tarihçesi

Ailevi akdeniz ateşi (AAA), 16. Kromozomun kısa kolunda bulunan pyrin proteinini kodlayan MEFV geninde otozomal resesif mutasyona bağlı ortaya çıkan, tekrarlayan ateş yüksekliği, tekrarlayan karın ağrısı, döküntü, peritonit, plevrit, artralji veya artrit ile karşımıza gelebilecek çocukluk çağının en sık görülen hereditör otoinflammatuvar hastalığıdır (1,2,3).

Hastalık ilk olarak 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından 16 yaşındaki Yahudi kız çocuğunda tanımlanmıştır. Hastanın tekrarlayan peritonit benzeri karın ağrısı ataklarının yanında tekrarlayan ateş yüksekliği ve lökositozu vardır (2,9). Daha sonradan 1945 yılında Amerikalı araştırmacı Siegal tarafından benzer bulguları olan 10 hasta incelenmiş ve bu hastalık iyi huylu tekrarlayan peritonit olarak adlandırılmıştır (2,10). 1948 yılında ise ilk kez Rieman tarafından “periyodik hastalık” tanımlaması kullanılmıştır (2,11).

Ülkemizde ilk kez 1946 yılında Abreyava Marmaralı tarafından “garip bir karın ağrısı sendromu” adı ile bir erişkinde AAA hastalığı tanımlanmıştır (2,12).

Mamau ve Catton tarafından 1950’li yılların başında hastalığın amiloidoz ile ilişkisi ve kalıtsal yapısının olduğu belirlenmiştir (2,13). 1958 yılında ise, Heller ve Sohar tarafından ilk kez otozomal resesif kalıtım özelliğine dayanarak Akdeniz Bölgesindeki insanlarda yüksek prevelans gösteren ve tekrarlayan ateş atakları ile karakterize “Ailevi Akdeniz Ateşi” tanımı kullanılmıştır (2,14).

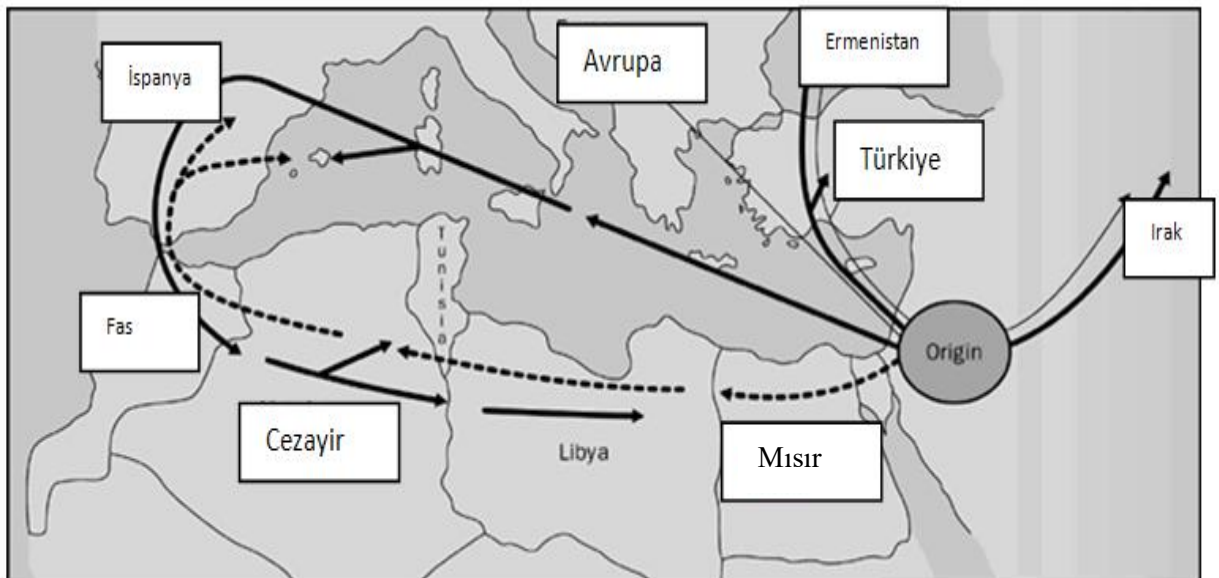
1972 yılında hastalığın tedavisi ile ilgili önemli bir adım atılmış ve Özkan ve ark (1972) ve Goldfinger (1972) kolşisin tedavisinin atakların önlenmesinde ve amiloid oluşumunda önleyici olduğunu yayınlamışlardır (2,15,16).

Hastalıktan sorumlu genin, genetik temelinin araştırıldığı çalışmalar sonucunda ise 1992 yılında AAA geninin 16. Kromozom kısa kolu üzerinde olduğu Pras ve ark (1992) tarafından gösterilmiş; 1997 yılında ise Uluslararası FMF Konsorsiyumu ve Fransız FMF

Konsorsiyumu tarafından birbirinden bağımsız ancak benzer zamanlarda yapılan çalışmalarla tam yeri tespit edilerek MEFV geni tanımlanmış ve gene MEFV adı verilmiştir (2,17,18). Genin tanımlanması, hastalığın anlaşılması ve tedavisinde önemli bir adım olmuştur. Bu genin kodladığı aminoasit sıralaması yapılmış, pyrin veya marenostin olarak adlandırılan proteinin hastalık gelişiminde rolü olduğu ortaya konulmuştur (18).

2.2. Ailevi Akdeniz Ateşi Epidemiyolojisi

AAA hastalığı çoğunlukla Yahudi, Ermeni, Türk ve Arap toplumlarında görülmektedir (1,2). Akdeniz bölgesinden köken alan bir hastalıktır ancak zamanla gerçekleşen göçler sebebiyle dünya üzerinde farklı bölgelerde de son zamanlarda karşımıza çıkmaktadır (Şekil 2.1). Son yıllarda yapılan yayınlarda da hastalığın, Afrika, Avrupa ülkeleri ve Japonya'da da nadir olarak saptandığı görülmektedir. Özellikle Kuzey Afrika'lı Sefardik Yahudiler'de hastalık çok şiddetli seyretmekte ve %60 oranında amiloidoz eşlik etmektedir. Dünya üzerinde 100000'den fazla kişiyi etkilemekte olup, genetik periyodik ateş sendromlarının içinde en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır (1,2,19).



Şekil 2.1. AAA hastalığı göç haritası (20)

Ülkemizde yapılan prevalans çalışmalarında bölgeler arasında farklar bulunmuştur. Ülkemizde hastalık coğrafi dağılım olarak en sık Doğu Karadeniz ve İç Anadolu bölgelerinde görülmekle beraber özellikle Sivas, Tokat, Kastamonu, Ankara, Erzincan,

Çorum, Kayseri, Çorum, Yozgat, Artvin illerinde sıklığı daha da artmaktadır (2). Önen ve ark. (2004) tarafından Sivas bölgesinde % 0.25, Denizli de % 0.27; Kısacık ve ark. (2009) yaptığı çalışmada ise % 0.82 oranında Tokat ve Türkiye'nin kuzey bölgelerinde saptanmıştır (21,22). Bölgeler arası bu farkı gösteren çalışmalarda; hastaların % 94'ünün batı bölgelerde yaşıyor olmasına rağmen hastaların % 70'inin ailesel kökenlerinin İç Anadolu ve Karadeniz bölgesinin doğusu olduğu görülmüştür (23).

Taşıyıcılık oranı, Türklerde 1/5, Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/6-8, İsrail'de 1/11, Ermenilerde 1/6-7, Araplarda 1/4,3 olarak ortaya saptanmıştır (24,25). Tunca ve ark.'nın yaptığı çalışmada, AAA hastalarında hastalık her iki cinsiyette eşit (E/K:1.2/1) görülmektedir (23).

2.3. Ailevi Akdeniz Ateşi Genetiği

AAA hastalığı 16p13.3 kromozomunda bulunan MEFV gen mutasyonuna bağlı pyrin aminoasit proteinin kodlanmasında bozukluk sonucu ortaya çıkmakta olup otozomal resesif (OR) kalıtım göstermektedir (1,2). MEFV geni (Mediterranean FeVer) ilk kez 1997 yılında Fransız FMF konsorsiyumu ve uluslararası FMF konsorsiyumu tarafından 16. Kromozomda tanımlanmıştır (13). MEFV geni 16. Kromozom 16p13.3 de lokalize olup 10 ekson içermekte ve 3505 nükleotidden oluşmaktadır. Bu gen 781 aminoasitten oluşan pyrin/marenostrin proteinini kodlamaktadır (26).

AAA hastaları incelendiğinde genellikle genetik mutasyon C terminali PRYSPRY alanını kodlayan ekson 10, ekson 2, ekson 3 ve ekson 5'de görülmektedir. Ekson 10, kaspaz-1 aktivasyonunu sağlayan B30.2/SPRY alanını kodlamaktadır. Ekson 10, M694V, V726A, M680I, M694I olmak üzere 4 mutasyon içermektedir. Ekson 2 ise E148Q mutasyonunu içermektedir (2). Yılmaz ve ark.'nın çalışmasında yayınlandığı şekilde, M694V, E148Q, M680I, V726I, M694I ülkemizde en sık görülen mutasyonlardır . M694V % 51.4, M680I %14.4, V726I %8.6 oranında görülmektedir. M694V (c.2080A>G) ülkemizde en sık görülen mutasyon tipidir (27). Bu farklı mutasyon tipleri hastalığın klinik bulgularının farklılaşmasında ve hastalık ciddiyetinde rol oynamaktadır. Homozigot M694V mutasyonu saptanan hastalarda, hastalık daha erken başlar ve artrit, amiloidoz gelişimi daha sık görülmektedir. Aynı zamanda hastalığın kontrolü için gerekli kolşisin dozu ve tedaviye

yanıtsızlık oranı daha yüksektir. Daha hafif vakalar, ekson 2 mutasyonlarında görülmektedir. Bu gende şimdiye kadar 310'dan fazla MEFV varyantı rapor edilmiştir. Ancak, tüm varyantlar hastalık fenotipi göstermemektedir (27). Bunlar “belirsiz önemdeki varyantlar” olarak adlandırılmaktadırlar (2,27).

Dündar ver ark (2011) yılında yaptığı bir çalışmada AAA hastalarında MEFV gen sekansları taranmış ve klinik semptomların varlığında, tanı için en yaygın mutasyonları taramanın yeterli olduğu gösterilmiştir. 2967 hastanın 3 yıl izlenerek yapıldığı çalışmada mutasyon tiplerinde M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D, T267I patojenik, E148Q, K695R, P369S, F479L, I591T de önemi bilinmeyen varyantlar olarak sınıflandırılmıştır ancak bu konudaki sonuçlar tam netlik kazanmamıştır (28).

İspanyol, Türk, İngiliz, Hint, Flamenk ve Japon popülasyonlardaki AAA hastalarında MEFV genindeki bazı heterozigot mutasyonların (H478Y, T577S, T577A, T577N, M694del, M694I, E148Q, L110P) hastalığa yol açtığı da bildirilmiştir (14). MEFV geninin, bir diğer periyodik ateş sendromu olan PFAPA'da da tamamlayıcı olabileceği bildirilmektedir. Böylelikle, özellikle enflamasyonun yetersiz kontrolü söz konusu ise MEFV genindeki mutasyonlar başka romatolojik ve inflamatuvar durumlara ortam sağlayabilir (29).

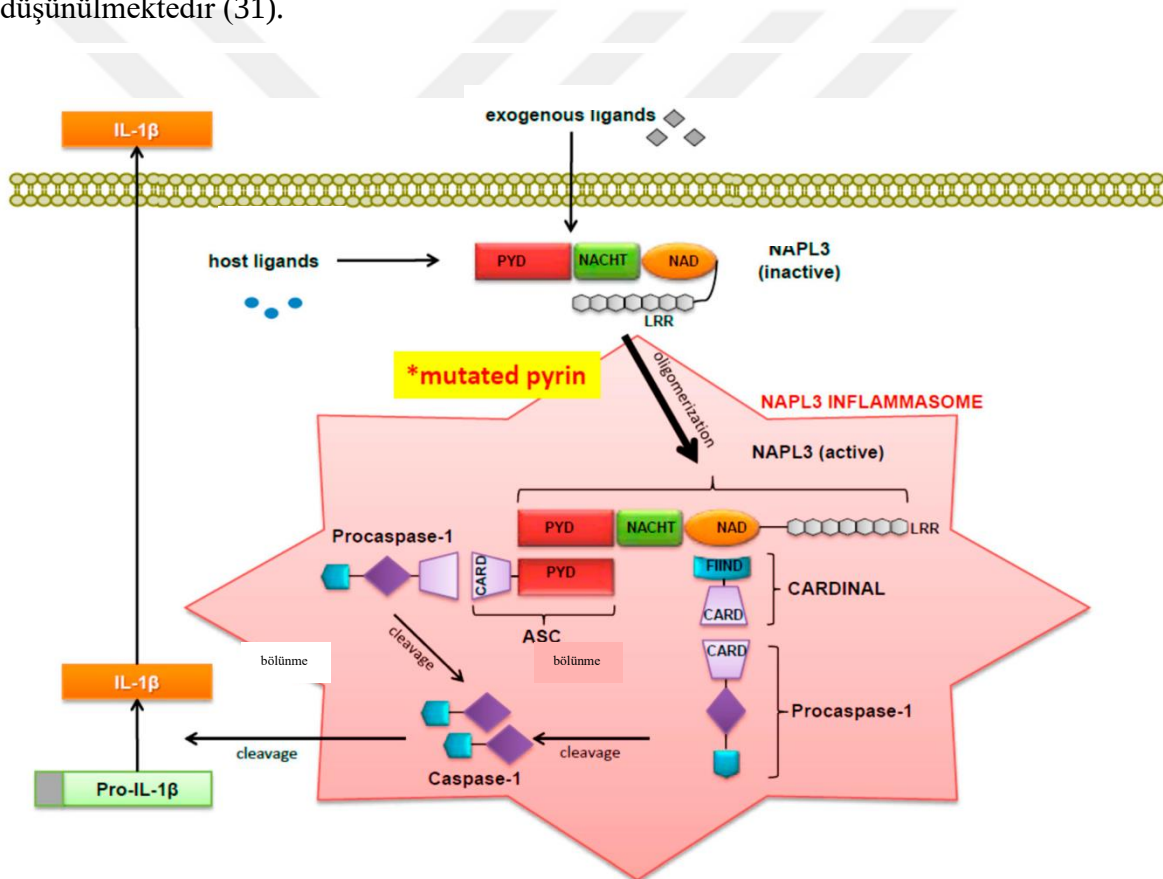
AAA, otozomal resesif olarak kalıtılır, ancak hastaların yaklaşık % 30'unda tek patojenik varyant (monoallelik hastalık) bulunur. AAA'nin yaygın olduğu ülkelerde ve yüksek oranda akraba evliliği olan bireylerin birbirini izleyen nesillerden birikimi baskın kalıtım olarak görülebilir. Tanımlanabilir bir patojenik MEFV gen varyantına sahip semptomsuz bireylere hastalığın 'asemptomatik taşıyıcıları', iki patojenik varyantı barındıran semptomsuz bireylere ise 'fenotip 3' tanımı kullanılmaktadır (28,29).

AAA hastalığında taranması önerilen M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D, T267I, E148Q, K695R, P369S, F479L ve I591T mutasyonlarıdır. Genetik tarama sonrasında mutasyon saptanmaması hastalığın olmadığını göstermez. Genellikle klinik bulgular, aile öyküsü ile şüphelenilen olgularda genetik testler tanıya yardımcıdır (2, 30).

2.4. Etyopatogenez

AAA hastalığı endemik bölgelerde sıklıkla görülmesi nedeniyle etyopatogeneze yönelik çalışmalar sınırlıdır. Hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayan gen mutasyonları tespit edilmiştir ancak patogeneze tam aydınlatılamamıştır. Patogeneze rol oynayabilecek farklı hipotezler üzerinde çalışılmaktadır. Başlıca hipotezler, MEFV gen mutasyonuna bağlı sentezlenen pyrin protein disfonksiyonu, lipokortin yetersizliği, katekolaminlerin fonksiyon bozukluğu, C5a inhibitör protein eksikliğidir.

Tekrarlayan ataklarla karakterize hastalığın ortaya çıkışında fiziksel ve emosyonel stres, enfeksiyonlar, düzensiz beslenmenin de etkili olduğu yapılan çalışmalarda düşünülmektedir (31).



Şekil 2.2. NALP3 Inflamazom tarafından pro-IL-1 β aktivasyonu (32)

Pyrin, fibroblastlar ve lökositler tarafından sentezlenen inflamasyon düzenlenmesinde ve hücre apoptozunda rol oynayan önemli bir proteindir. Nukleusta pyrin fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir. Pyrin proteininin, PYD, bBOX, CC, B30.2/SPRY olmak üzere 4 fonksiyonel parçası bulunmaktadır. Aktive olduğunda diğer

hücrel proteinlerle pyrin oligomerler oluşturarak pyrin inflamazom adı verilen makromoleküler kompleks meydana gelmektedir. İnflamazomlar doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olup iç ve dış faktörlere karşı cevap oluşmasından sorumlu hücre içi protein kompleksleridir. İnflamazomlara dair 2 farklı reseptör grubu tanımlanmış olup bunlar NOD benzeri reseptör ailesi (NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP12, NLRC4/IPAF) reseptörlerdir. AAA ve diğer otoinflamatuvar hastalıkların patogeneğinde yer alan en önemli inflamazom, IL-1 β 'nin sentezi için gerekli olan NALP-3 inflamazomudur (Şekil 2.2).

Prototip inflamazom NLRP3, bir moleküler patojen tanıma reseptörü (PTR), bir kaspaz güçlendirme bölgesi (ASC: bir adaptör proteindir) içerir ve bu kompleks kaspaz-1 yolunu aktive ederek proinflamatuvar IL-1 β , IL-18 salınımını ve gasdermin D aracılı propitozisi başlatır. Sitoplazmik pyrin sitozolik recognition reseptörler ile bağlanarak mikrotübüller aracılığı ile hücre zarıyla iletişim sağlar.

Endojen (DAMPs) ve eksojen (PAMPs) patojenlere duyarlı olan reseptörler ile iletişime geçer. Pyrin bu reseptörleri anında tanımamaktadır. RhoAGTPaz aracılığıyla serin-tirozin kinaz aktive olarak PKN-1 ve PKN-2 fosforlanır ve pyrine bağlanır. Fosforile pyrin inhibitör 14-3-3 proteinlerine bağlanır ve inaktif hale geçer. MEFV gen mutasyonunda mikrotübüller ile PKN ve 14-3-3 proteini arasındaki bağlantıda sorun oluşur ve proinflamatuvar pyrin kompleksi sürekli oluşarak kaspaz-1 aktive olur bu da IL-1 ve IL-18 aracılı sürekli inflamasyonu başlatır (Şekil 2.2). Aşırı aktivasyon nedeniyle tekrarlayan ateşli ataklara sebep olur. Fibroblastlar tarafından da çok sayıda pyrin sentezlendiği için çeşitli organlarda tutulum karşımıza çıkmaktadır (1, 2, 33, 34).

Bir başka hipotez olarak AAA'da lipokortin protein eksikliğinin ataklar sırasında inflamasyonu (ağrı, ateş) ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Lipokortin, prostaglandinler ve lökotrienlerin ortak öncülü olan araşidonik asitlerin salınmasını inhibe ederek güçlü proinflamatuvar ajanların biyosentezini kontrol etmektedir. Araşidonik asit oluşabilmesi için fosfolipitlerin, fosfolipaz A2 enzimi tarafından hidrolize edilmesi gerekir ve lipokortin bu enzimi inhibe eder. Hastalığın atak döneminde adenilat siklaz (ATP'den cAMP sentezini sağlayan enzim) aktivitesini arttıran; katekolamin salınımında artış, egzersiz, stres gibi durumlarda lipokortin eksikliğine bağlı inhibisyon mekanizmasının bozulması hipotezin temelini oluşturur (1,2, 33, 34).

AAA hastalığının ortaya çıkışında en fazla kabul alan hipotezlerden birisi de, C5a inhibitör aktivitesinin yetersizliğidir. Sağlıklı bireylerde vücut sıvılarında C5a'yı inhibe eden proteinler bulunmakta ve inflamasyonun kontrol edilmesinde rol oynamaktadırlar. Bu proteinlerin eksikliğinde seröz zarlarda inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Matzner ve ark yaptığı çalışmada da AAA hastaları ve sağlıklı kontroller kıyaslandığında AAA hasta grubunda periton sıvısında %1 den daha az C5a inhibitör aktivitesi saptanmıştır. Sonraki yıllarda yapılan çalışma ile MEFV mutasyonu olan hastalarda eksik C5a aktivitesi nedeniyle proinflamatuvar faktörlerin inhibe edilemediği görülmüştür. Bu durum ataklarla karakterize hastalığın ortaya çıkmasını desteklemektedir (1,2, 33, 34).

Yapılan diğer çalışmalarda ayrıca serum makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa (MIP-1 alfa) düzeylerinin atak dışı dönemdeki hastalar ve atak geçiren hastalar kıyaslandığında anlamlı yüksek saptanmıştır (1,2, 33, 34).

2.5. Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik Bulguları

AAA, kısa süreli tekrarlayan ateş, peritonit, sinovit, plevrit, perikardit gibi inflamatuvar ataklar ile karakterize 1-3 günde kendini sınırlayan bir hastalıktır. Semptomlar 12-72 saat arasında sürmekte olup, ataklar arası dönem bir haftadan birkaç aya hatta birkaç yıla kadar uzayabilmektedir (2). Çoğu hastada yorgunluk, miyalji, ishal, bulantı, kusma gibi prodromal semptomlara da rastlanmaktadır (35). Hastalık klasik bulguların yanında oküler, trombotik, nörolojik bulgularla da karşımıza gelebilmektedir. Bazı vakalarda uzun dönemde amiloid A birikimi gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilmekte olup hastalığın prognozu üzerinde önemli etkisi vardır. Prodromal belirtiler sıklıkla karın ağrısı öncesinde görülse de plevrit ve perikardit durumlarında da sıklıkla görülebilmektedir. Farklı atak dönemlerinde sıklıkla ilk ataktaki belirtiler görülmektedir. Çoğu vaka %80-90 oranında ilk 20 yaşta tanı almaktadır. 40 yaşından sonra ortaya çıkan bulgular nadir olup sıklıkla daha hafif olabilmektedir (1,2, 35). Ataklardan hemen önce %50 hastada iştahsızlık, irritabilite, uyuşma hissi görülmektedir. Bu semptomlar genellikle erkeklerde görülür ve sıklıkla abdominal semptomlar veya artrit ile devam eder. Çoğu hasta atak dönemini akut apandisit, kolesistit gibi diğer ciddi hastalıklardan ayırt edebilmektedir. Soğuk maruziyeti, yağdan zengin beslenme, ağır egzersiz, cerrahi operasyonlar, enfeksiyon, stres, sisplatin kullanımı ve menstruasyon atakları tetikleyebilmektedir (2,36).

AAA hastalığının sıklığı yaşa, etnik gruba, coğrafik bölgeye göre değişmektedir. Buna rağmen tekrarlayan ateş yüksekliği ve karın ağrısı tüm yaş grubu ve bölgelere göre %90 oranında en sık görülen bulgulardır. Ülkemizde klinik bulguların sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plevrit %31,2, myalji %39,6 ve erizipel benzeri eritem %20.9 oranında görülmektedir (2,23).

Klinik olarak hastalar genellikle 3 farklı fenotipte incelenir (23).

- Fenotip 1: Kısa süreli tekrarlayan inflamasyon ve serözit ataklar ile seyreder ve hastalığın ciddiyeti hastalar arasında değişir. Amiloidoz birikimi en ciddi komplikasyondur.
- Fenotip 2: Genellikle ilk kez Amiloidoz ile başvururlar.
- Fenotip 3: Hastaların klinik bulgusu yoktur. Yalnızca genetik mutasyon taşırlar.

2.5.1. Ateş yüksekliği

AAA hastalığının atak döneminde ateş yüksekliği en sık görülen semptom olup atakların % 90'ında görülmektedir. Ateş yüksekliği aniden titreme ile başlar, saatler içerisinde hafif ateş yüksekliğinden 38-40 °C'ye kadar ölçülebilir ve ateş yüksekliği genellikle 72 saatte sonlanmaktadır. Bu durum diğer enfeksiyöz ve diğer inflamatuvar nedenlerden ayırt edilebilmesinde önemlidir. Çocukluk çağında ilk ve tek bulgu olabilmektedir. Çoğunlukla her atakta ateş yüksekliği görülmektedir. Tedavi başlanan hastalarda ataklar ateşsiz geçebilmektedir (37).

2.5.2. Abdominal semptomlar

AAA hastalarında ateş yüksekliğinin yanında karın ağrısı peritoneal zar inflamasyonu nedeniyle başlar ve %82-95 oranında görülmekte olup en sık görülen 2. semptomdur. Karın ağrısı genellikle ateşten birkaç saat önce ani bir şekilde karında herhangi bir noktadan başlar ve hızla tüm karına yayılır. Atak başlangıcından 6- 12 saat sonra bulgular hafifleyebilir ve çoğunlukla 24-48 saat içinde kaybolur. Hafiften peritonit tablosuna kadar değişken şiddetle görülebilmektedir. Fizik muayenede distansiyon, rebound varlığı ve

barsak seslerinde azalma saptanabilir. Direkt grafide hava sıvı seviyesi saptanabilir. Atak döneminde kabızlık sonrasında da % 10 oranında ishal görülür. AAA hastalığı olan bireylerin en az % 2' si acil servise akut karın ile başvurmaktadır. Hastalar bazen şiddetli karın ağrısı nedeniyle apendektomi veya laparotomiye alınabilmektedir. Türkiye'de %19 appendektomi, %1.6 kolesistektomi yapılmaktadır. Peritonun arkası AAA atağında nadiren tutulur ve renal kolik ve pelvik inflamatuvar hastalık nadir görülür. Abdominal bulgular atakların sonlanması ile geçer. (2,37,38).

2.5.3. Eklem tutulumu

Eklem tutulumu AAA hastalığında artralji, artrit şeklinde %35-40 oranında görülür. Atak başlangıcının ilk 24 saatinde ateş yüksekliğine sıklıkla alt ekstremitte büyük eklemlerinde artralji şeklinde eşlik eder. Bu tutulum bazen fizik egzersiz veya travma ile tetiklenebilmektedir. Genellikle 24-48 saatte pik yapar ve 1-4 haftada kendiliğinden geçer. Eklem hareketleri ağrılı ve kısıtlı olabilir. Fizik muayenede eklemde ısı artışı, şişlik, kızarıklık görülebilir (2,37,38,39).

Yapılan çalışmalarda M694V mutasyonu olan hastalarda sık bulgu olarak görülmesi, eklem tutulumunun eşlik etmesinin hastaların amiloid birikimi ile 3 kat fazla riskli olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda ek olarak erizipel benzeri eritem, myalji ve erken tanı da vardır. Eklem tutulumu 3 farklı şekilde tanımlanmıştır. %75 hastada diz, bilek gibi 1-2 büyük eklemi tutan simetrik, sekel bırakmayan artrit bulguları, %2-5 oranında ise sakroiliak ve dizi tutan kronik destrüktif artrit bulguları, son olarak da gezici poliartiküler eklem tutulumu ile karakterize olup tanı konması zor olan gruptur (2,37,38,39).

2.5.4. Kas tutulumu

AAA hastalarında Türk popülasyonunda miyalji sıklığı %11,5-39,6 arasında bildirilmiştir (18,40). Miyalji, spontan miyalji (%8), egzersiz ile tetiklenen miyalji (%81) ve uzamış febril miyalji (%11) olarak 3 farklı şekilde ortaya çıkabilmektedir (41,42). İlk kez 1994 yılında uzamış febril miyalji sendromu tanımı yapılmış olup bu sendromda periton irritasyonu olmadan karın ağrısı, ateş yüksekliği, ESH (Eritrosit sedimentasyon hızı)

yüksekliği, lökositoz ve hiperglobulinemi görülmektedir. (43). Hastaların kreatin fosfokinaz, elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi normal olup sıklıkla M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda saptanmaktadır. Sendrom 6 haftaya kadar uzayabilir kolşisin, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlara yanıt vermez ancak steroid tedavisinden yarar görmektedir. Egzersizle tetiklenen miyaljide ateş yüksekliği görülmez istirahat ile düzelir (44).

2.5.5. Plevral ve perikardiyal semptomlar

AAA hastalarında plevral ve perikardiyal zarların inflamasyonuna bağlı göğüs ağrısı görülmektedir. Hastaların %24-40'ında görülmektedir. Plevral tutulum akut başlangıçlı, tek taraflı olur ve ağrı inspirasyonla artmaktadır. Fizik muayenede inspirasyonda tutulum olan tarafta solunum sesleri azalır. Direkt grafide kostofrenik açıda efüzyon saptanabilir ancak bu durum atak bittikten sonra yaklaşık 48 saatte sekelsiz kaybolmaktadır. Hastaların % 0,5' inde retrosternal ağrı ve EKG'de ST segment değişikliklerine yol açan nadiren tamponad gelişen akut perikardit görülmektedir (2,37,38,39).

2.5.6. Cilt tutulumu

AAA hastalarında %7-40 oranında görülen, ayak dosral yüzünde, ayak bileğinde veya bacak ekstansör yüzünde sıklıkla görülen, 2-3 günde kendini sınırlayan “erizipel benzeri eritem” adı verilen cilt tutulumu ile karşılaşılmaktadır (Şekil 2.3) (45).



Şekil 2.3. Erizipel benzeri eritem (45)

Genellikle artralji ve ateş yüksekliği ile birliktelik gösterir. Tetikleyici faktörler olarak uzun ayakta kalma süresi, ağır egzersiz sayılabilmektedir. Aynı zamanda hastalarda tekrarlayan oral aftlar, ödem, psöriasis, purpurik döküntü ve eritema nodozum da fizik muayenede karşılaşılabilecek diğer cilt bulgularıdır (1,2,37).

2.5.7. Göz bulguları

Michaelson ve ark 1958 yılında 23 AAA hastasında göz bulgularını değerlendirmiş ve %56 'sında fundusta bruch laminasında lokalize kolloid cisimlere benzeyen noktasal lezyonlar saptamıştır (46). 1972 yılında yapılmış 50 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada benzer lezyonlar %6 hastada görülmüştür (47). 1982 yılında Yazıcı ve ark tarafından 28 yaşındaki bir AAA hastasında akut anterior üveit tanımlanmıştır (48). Benzer şekilde Özeltin ve ark tarafından 7 yaşındaki Behçet hastalığı veya juvenil idopatik artrit bulguları olmayan M694V homozigot mutasyonu olan AAA hastasında bilateral anterior üveit saptanmıştır (49). 1985 yılında Scharff ve ark tarafından 2 AAA hastasında episklerit tanımlanmıştır (50).

2.5.8. Vasküler tutulum

Uzun dönem yapılan çalışmalarda AAA hastaları ve asemptomatik taşıyıcılarda sonradan spondiloartropati, Henoch- Schönlein Purpura (HSP), poliarteritis nodoza (PAN) gibi inflammatuvar hastalıklar ortaya çıkmaktadır (23). Özdoğan ve arkadaşları (1997) AAA ile HSP sıklığını %7,2 ve PAN sıklığını ise %0,8 olarak bildirmişlerdir (51). HSP ile birliktelik gösteren AAA hastalarında daha erken yaşlarda HSP kliniği görülmektedir. Aynı şekilde klasik PAN' a göre PAN ve AAA birliktelik gösterdiğinde başlangıç yaşı daha erken olup genellikle daha iyi seyirli olmaktadır (52,53). AAA hastalığı ve Behçet birlikteliği Türkiye'de % 0,5 olarak bildirilmiştir (23).

2.5.9. Diğer bulgular

%30-50 hastada splenomegali, %20 hastada hepatomegali ve %6 hastada lenfadenopati görülmektedir. Aynı zamanda nadir olarak aseptik menenjit ve akut orşid tablosu ile de karşımıza gelebilmektedir. Skrotal tutulum genellikle 12-24 saatte kendini sınırlamaktadır (43).

2.6. Ailevi Akdeniz Ateşi Laboratuvar Bulguları

AAA hastalığında kesin tanı koydurucu tek bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Genellikle hastaların atak döneminde hafif düzeyde lökositoz, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), Serum amiloid A (SAA), fibrinojen yüksekliği görülmektedir. Ancak bu değerler atakların olmadığı dönemde normal seviyelere gerilemektedir. %30 hastada sonrasında değerler biraz yüksek kalabilmektedir (1,2). Serum amiloid A, başlıca IL-6 olmak üzere birçok inflammatuvar sitokinin karaciğerden sentezlenmesini regüle eden bir akut faz reaktanıdır. SAA ataklar arası dönemde yüksek saptanabilmekte ve bu durum subklinik inflammasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu testlerin hiçbirisi hastalığın tanısının konmasında tek başına anlamlı değildir. Klinik bulguları desteklemektedir. Hastaların bir kısmında idrarda protein ve eritrosit de saptanabilmektedir. Tedavi başlanan hastalarda CRP ve SAA düzeyleri atak dışı dönemde %30-90 oranında gerilemektedir. Aynı zamanda atak döneminde lipoprotein a,

homosistein ve adrenomedullin de yükselebilmektedir. Aktif nötrofillerden sentezlenen S100-A12 düzeyleri tedaviden bağımsız olarak atak döneminde artmaktadır.

IL-6, IL-8 düzeyleri atak döneminde artış göstermektedir kolşisin tedavisi ile normal seviyelere düşmektedirler. Aynı zamanda yapılan başka çalışmalarda IL-10, IL-12, IL-17, IL-18 düzeyleri de yüksek saptanmıştır. Atak dışı dönemde tümör nekrosis faktör (TNF), interferon-gama (IFN-G), vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ve çözünür interselüler adezyon molekül-1 (SICAM-1) yüksekliği de görülebilmektedir. Tüm bu bulgular atak dönemi dışında subklinik inflamasyonun devam ettiğini göstermektedir (1,2,54,55).

2.7. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri

AAA hastalığında kesin tanı koydurucu klinik bulgu veya laboratuvar testi yoktur. Tanı aile öyküsü, kolşisin tedavisi, atakların tipi ve diğer ateşli ataklara sebep olan hastalıkların dışlanması ile konulmaktadır. Tel Hashomer Kriterleri (Tablo 2.1), Livneh Kriterleri (Tablo 2.2) ve Türk pediatrik kriterleri (Tablo 2.3) olmak üzere 3 farklı tanı kriteri kullanılmaktadır. Çok eskiden beri kullanılan Tel Hashomer kriterleridir. Tanı kriterleri ateş yüksekliği, peritonit, plevrit, artrit, erizipel benzeri eritem, amiloidoz ve aile öyküsünü kapsamaktadır. 1997 yılında Livneh ve arkadaşları Tel Hashomer kriterlerine myalji ve akut faz reaktanları, proteinüri, hematüri gibi laboratuvar verilerini ekleyip amilodozu çıkarmışlardır (2,56,57).

Livneh kriterlerinin tanıda sensitivite ve spesifitesi %95 üzerindedir. 2009 yılında ise Yalçınkaya ve Özen tarafından Türk pediatri kriterleri oluşturularak aile öyküsü ve klinik semptomlar dahil edilerek hastada 2 veya daha fazla kriter karşılanırsa AAA tanısının konulabileceğini bildirmektedir (2,56,57).

Bu kriterlerinde spesifitesi %86 sensitivitesi %93.6 bulunmuştur ve yetişkin hastalarda kullanılmamaktadır. MEFV gen mutasyonunun incelenmeye başlanması da özellikle fenotip 2 ve asemptomatik hastaların tanısında önemli gelişme kaydetmiştir. Hastalığın tanı kriterlerini karşılayan, kolşisin tedavisine bağımlı ancak genetik mutasyon saptanamayan hastalar da bulunmaktadır. Bu durum henüz bilinmeyen bir mutasyonun varlığı ile açıklanabilmektedir. Hastalığın nadir görüldüğü bölgelerde hastalığın tanısının

konması yanında hastalığın ciddiyetinin ve prognozunun öngörülmesi konusunda genetik test yapılması önemlidir. AAA hastalığında tanı başlıca aile öyküsü ve klinik bulgular ile konmakta olup genetik mutasyon tanıyı desteklemektedir. Genetik mutasyonun olmaması tanıyı dışlamaz. Akut faz reaktanlarının atak döneminde ve atak dışı dönemde farklı düzeyler ölçülmesi de tanıyı desteklemektedir. Hastalığın kolşisin tedavisine cevap vermesi de tanıda çok önemli majör kriterlerdendir (1,2,58,59).

Tablo 2.1. Tel Hashomer Kriterleri (56)

Majör kriterler	Minör Kriterler
Tekrarlayan ateş atakları + peritonit/plörit/sinovit	Tekrarlayan ateş yüksekliği
AA tipi amiloidoz	Erizipel benzeri eritem gibi cilt bulgusu varlığı
Kolşisin tedavisine yanıt alınması	Birinci derece akrabada AAA öyküsü
Kesin tanı: 2 majör kriter veya 1 majör + 2 minör kriter varlığı	
Muhtemel tanı: 1 majör + 1 minör kriter varlığı	

Tablo 2.2. Livneh Kriterleri (56)

Majör kriterler	Minör Kriterler
Jenaralize peritonit	Komplike olmayan göğüs ağrısı atakları
Tek taraflı plörit veya perikardit	Komplike olmayan artritis atakları
Monoartrit (Diz, ayak bileği, sakroiliak)	Kolşisin tedavisine iyi yanıt alınması
Tekrarlayan ateş yüksekliği	
Tekrarlayan abdominal ataklar	
Destekleyici kriterler	
1. Ailede AAA öyküsü	
2. Etnik köken	
3. 20 yaşından önce atakların başlamış olması	
4. Atakların kendiliğinden geçmesi	
5. Ataklar arasında asemptomatik dönem olması	
6. Ailede akraba evliliğinin olması	
7. Akut faz reaktanlarının yüksekliği	
8. Aralıklı proteinüri, hematüri	
9. Hastaya apendektomi veya tanısal laparotomi yapılmış olması	
Kesin tanı: ; 1 major kriter veya 2 minör kriter veya 1 minör kriter +5 destekleyici kriter veya 1 minör + ilk 4 destekleyici kriter varlığı	

Tablo 2.3. Türk Pediatrik FMF kriterleri (57)

Sistemik bulgu	Özellik
Ateş yüksekliği	6-72 saat süren 3 veya daha fazla atak Vücut ısı aksiller >38 °C üstünde
Karın ağrısı	6-72 saat süren 3 veya daha fazla atak
Göğüs ağrısı	6-72 saat süren 3 veya daha fazla atak
Artrit	6-72 saat süren 3 veya daha fazla atak, oligoartrit
Aile öyküsü	
5kriterden 2 ve üstü kriter varlığında AAA tanısı için duyarlılık%86,5, özgüllük %93,6	

2.8. Ailevi Akdeniz Ateşi Ayırıcı Tanı

AAA hastalığı birçok klinik durum ile bağlantılıdır. MEFV mutasyonları özellikle de M694V mutasyonu modifiye gen aktivasyonu gibi birçok hastalıkta eşlik edebilmektedir (1,2). Henoch-Schönlein Purpura, Poliarteritis nodoza, AAA ile en sık birliktelik gösteren hastalıklardır. Bunun dışında Behçet Hastalığı, spondiloartropatilerde, juvenil idiyomatik artrit, sistemik lupus eritematozisde de AAA birlikteliği görülmüştür (1,2).

Hastalığın, tümör nekrozis faktör ilişkili periyodik ateş sendromu (TRAPS), hiperimmunglobulin D sendromu (HIDS), Muckle- Wells Sendromu (MWS), ailesel soğuk ürtikeri (FCU), kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom (CINCA) ve periyodik ateş-adenopati-farenjit-aftöz stomatit sendromu (PFAPA) gibi kalıtsal periyodik ateş sendromlarından ayırıcı tanısının yapılması önemlidir (58).

TRAPS, TNF reseptör süper ailesinin tip1A (TNFRS1A) mutasyonuna bağlı otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Eskiden İrlanda popülasyonunda görülmekte olup son zamanlarda farklı coğrafi bölgelerde de karşımıza çıkabilmektedir. Hastalık kısa süreli, 4-6 gün süren ateş, karın ağrısı, bulantı kusma ile semptom vermektedir. Ataklar 1-3 hafta sürmekte olup AAA ile kıyaslandığında daha uzundur.

Abdominal ağrı, miyalji, gezici döküntü, konjonktivit, tek taraflı periorbital ödem tipik bulguları olup artralji daha nadir görülmektedir. Hastaların gen mutasyon tipi ve atak süresine, şiddetine bağlı %25'inde amiloidoz gelişebilir. Kolşisin tedavisi atak yönetimi ve amiloidoz gelişimi üzerinde etkili değildir. Atak başlangıcında steroid tedavisi verilirse

hastalığın kontrolü belirgin ölçüde sağlanabilmektedir (59,60,61). Rekombinant TNF reseptör füzyon proteini Etanercept de tedavide kullanılmaktadır (61).

HIDS, abdominal ataklar, tekrarlayan ateş yüksekliği, artrit ve döküntü ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren 12. Kromozomun 12q24 bölgesinde bulunan mevolonat kinaz enzimini kodlayan gende gerçekleşen mutasyona bağlı ortaya çıkmaktadır. Bu enzim kolesterol ve isoprenoid sentez yolağında yer almakta olup bozukluğunda izoprenoid son ürünlerinin yapılamaması ve IL-1 β yapımının artması nedeniyle inflamasyon ve ateş ortaya çıkmaktadır (61). Hastalar çoğunlukla Avrupa kıtasındandır. Hastalık genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkmaktadır. Aşılar, enfeksiyonlar, duygusal veya fiziksel stres atak başlangıcını tetikleyebilmektedir (61). 3-7 gün süren ateş yüksekliği, karın ağrısı, ishal, kusma, servikal lenfadenopati, döküntü, aftöz ülserler, simetrik poliartrit ve nadiren splenomegali görülmektedir. Klinik tablonun yanında artmış IgD düzeyi ve idrar mevolonat kinaz düzeyleri tanı koydurucudur. Peritonit, servikal lenf nodu tutulumu olmaması ve simetrik oligoartrit olması ve jeneralize deri döküntüsü olması ile AAA hastalığından ayırt edilmektedir (61,62). Ayrıca AAA ve TRAPS hastalarından farklı olarak amiloidoz gelişimi son derece nadirdir. Özgün bir tedavisi yoktur ancak kolşisin, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar ve glukokortikoidler ile tedavi semptomlarda gerileme sağlamaktadır. Alternatif olarak IL-1 reseptör antagonisti Anakinra ve TNF- α reseptör antagonisti Etanercept ile yanıt alındığı bildirilmiştir (61).

Kriyopirin ilişkili periodik ateş sendromları (CAPS) adı altında MWS, FCU, CINCA sendromları tek grup olarak incelendiğinde bu 3 hastalık otozomal dominant kalıtmı olup 1.kromozomun 1q44 bölgesinde bulunan soğuk-ilişkili anti-inflamatuvar sendromu geninde (CISA1) gelişen mutasyonlara bağlıdır. Bu gen tarafından pyrin ile benzerlik gösteren kriyopirin proteini kodlanmaktadır (61). Bu protein soğuk ürtikeri ile ilişkili olduğu için kriyopirin adını almıştır. Bu hastalıklarda tekrarlayan ürtikeryal döküntü en sık bulgudur. FCU da ataklar 1 günden kısa, MWS de 1-2 gün sürmekte olup artrit eşlik edebilmektedir. Yenidoğan döneminde ortaya çıkan ve renal amiloidoz ve sağırlık ile karakterize daha ciddi seyirli olan CINCA hastalığında yenidoğan dönemde cilt döküntüsü nörolojik tutulum ile ilişkilidir.

Patella hipertrofisi ve kıkırdak büyümesi karakteristik bulgular olup zamanla sağırlık ve körlük gelişebilmektedir (2,61,62). Bu hastalıkların özgün tedavisi olmamakla birlikte

Kolşisin, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar ve glukokortikoidler kısmi yarar sağlayabilmektedir. Rekombinant IL-1 reseptör antagonisti anakinraya yanıt gösteren vakalar olup özellikle görme ve işitme tedavisinde etkilidir. Bazı vakalarda 6 aylık tedavi sonrası amiloidozda gerileme görülmüştür (61).

PFAPA veya diğer adıyla Marshall sendromu periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit atakları ile karakterizedir. Hastalık ilk kez 1987 yılında tanımlanmıştır. PFAPA sendromu sporadik olup etnik özellik göstermez. Semptomlar 2-5 yaşında başlar ve 4-6 gün süren tekrarlayan ateş, halsizlik, eksüdatif görünümlü ancak kültür negatif tonsillit, servikal lenfadenopati, aftöz ülserler ve daha nadir olarak baş ağrısı, karın ağrısı ve artralji atakları ile karakterizedir. Genellikle yılda 8-12 atak görülür. Ataklar sırasında hepatosplenomegali, lökositoz ve akut-faz reaktanlarında artış olabilir. Zaman içinde atakların hem sıklığında hem de şiddetinde azalma görülür. Klinik deneyimler non steroid anti inflamatuvar ilaçların veya asetaminofen gibi antipiretiklerin PFAPA sendromunun klinik bulgularını kontrol etmekte yetersiz olduğunu göstermektedir. Hastaların büyük kısmı steroid tedavisine gözle görülür yanıt vermekte ve semptomlar 24 saat içinde tamamen gerilemektedir. Bazı vakalarda ise tonsillektomi sonrası tam rezolüsyon sağlanmaktadır. Hastalığın kolşisin cevabı yoktur. Bu bulgular ile AAA hastalığından ayırt edilmektedir (1,61,62,63).

2.9. Ailevi Akdeniz Ateşi Komplikasyonları

2.9.1. Amiloidoz

AAA hastalığında en ciddi komplikasyon amiloid birikimidir. Hastalığın atak sıklığına, tipine ve ciddiyetine bağlı olmadan gelişir ve sıklıkla böbrekleri etkileyerek son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Bunun dışında karaciğer, gastrointestinal sistem, adrenal bezler, akciğer, dalak ve son dönemde de kalp ve testisi etkileyebilir. Amiloid birikimi etnik köken ve AAA mutasyon tipine bağlıdır. Amiloidoz sıklıkla Kuzey Afrika kökenli Yahudi toplumlarında ve Türk popülasyonunda görülmektedir. Ülkemizde amiloid sıklığı ile ilgili çalışmalarda %2.9 ve %12.9 oranında görüldüğü raporlanmıştır.

AAA hastalarında asemptomatik proteinüri ile başlar ve 2-13 yıl içerisinde son dönem böbrek hastalığına kadar ilerleyebilmektedir (64). Hastalığın erken tanısının konması ve tedavinin başlanması, hastalık ile ilgili farkındalığın artması nedeniyle bu komplikasyonun azaldığı düşünülmektedir (23,37,51).

2.9.2. Amiloidoz Dışı Komplikasyonlar

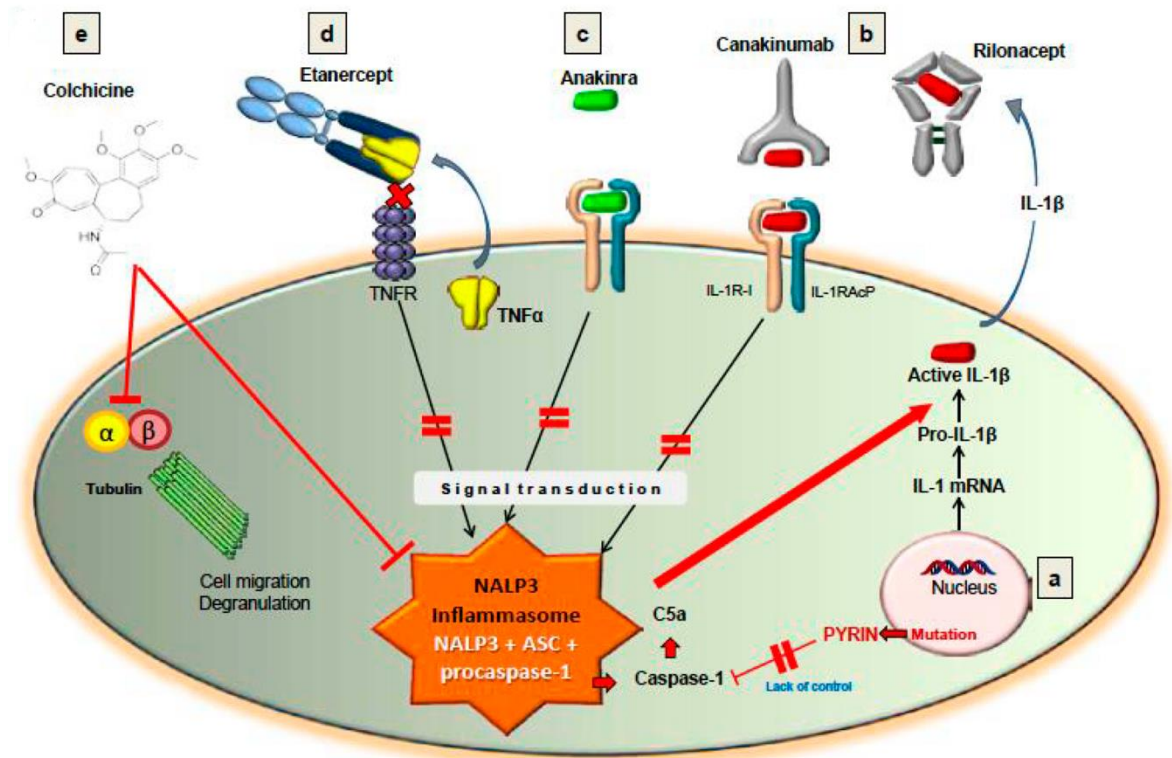
AAA hastalarında kronik inflamasyona bağlı anemi, splenomegali, büyüme geriliği, azalmış kemik mineral yoğunluğu, depresyon, anksiyete, infertilite, kardiyak hastalıklar uzun dönemde ortaya çıkabilmektedir. Tedavisiz bırakılan, tanıda gecikme olan hastalarda bu komplikasyonlar sıklıkla görülmektedir. Atak dışı dönemdeki AAA hastalarının %25'inde splenomegali görülmesi sürekli inflamasyonun bir göstergesidir. Aynı şekilde AAA hastalarının vücut kitle indeksi ve kemik z skorları sağlıklı gruplar ile karşılaştırıldığında hem çocuk hem de erişkin yaşta daha düşük seyretmektedir. Hastaların kronik ağrıların olması, uyku bozukluğuna, baş ağrılarına ve hayat kalitesinin düşmesine bağlı olarak depresyonu ve anksiyeteyi tetikleyebilmektedir (65). Yapılan çalışmalarda AAA hastalarında yüksek IL-6 ve CRP seviyesi ile depresyon sıklığı arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır. AAA hastalığı olan kız hastalarda ovaryan disfonksiyona bağlı uzun dönemde infertilite gelişebilmektedir (66). Kolşisin tedavisinin bu durumları düzenleyici, önleyici etkisinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. AAA hastalarında bir diğer önemli komplikasyon kardiyak hastalıklar olup serum CRP düzeyi ile pozitif korelasyon gösteren ventriküler diyastolik disfonksiyon, endotelial disfonksiyon, erken ateroskleroz, intima media kalınlığında artış sayılabilmektedir (67).

2.10. Tedavi

AAA hastalığında tedavide asıl amaç hastaların hayat kalitesinin artırılmasıdır. Bunun yanında atak sıklığının, ciddiyetinin ve AA amiloidoz gibi komplikasyonların azaltılmasıdır. Hence ve arkadaşları hastalığın tedavisinin sık aralıklarla kontrol edilmesini ve inflamatuvar belirteçlerin atak ve atak dışı dönemde bakılmasını önermektedir (1,2). Tedaviyi atak profilaksisi, atak tedavisi ve komorbid durumların yönetimi olarak 3 bölümde incelemiştir. 1972 yılından sonra kolşisin tedavisinin kullanılmaya başlaması ile

amiloidoz görülme sıklığı ve atak sıklığı %50 den fazla ölçüde azalmıştır. Kolşisin kullanımının güvenilirliği ile ilgili birçok randomize kontrollü çalışma bugüne kadar yapılmıştır.

Hatta tüm AAA hastalarında hayat boyu profilaktik kolşisin tedavisi başlanması önerilmektedir. Kolşisin çok uzun yıllardır kullanılan eski güvenli ajanlardandır. Etkisini mikrotübül polimerizasyonunu, adezyon moleküllerini, nötrofil kemotaksisi ve NLRP3 inflamazom oluşumunu inhibe ederek sağlar (1,2,16,23).



Şekil 2.4. Kolşisin, TNF blokajı (ör. Etanercept) veya IL-1β blokajı (ör. Anakinra, Canakinumab, Rilonacept) ile tedavi (32)

Kolşisin dozu 1-1.5 mg/gün olarak ayarlandığında tedavi başarılı bir şekilde sürdürülmektedir. Komplikasyonlar ve atak ciddiyeti, sıklığı değerlendirilerek doz 2.5-3 mg/gün e kadar arttırılabilir. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları sağlam olması koşuluyla uzun yıllar güvenli şekilde kullanılabilir. En sık ishal, bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkiler görülmektedir. Daha az oranda ise (<%1) arasında kemik iliği süpresyonu, hepatotoksisite ve miyotoksisite görülebilir. AAA hastalarının yaklaşık %5'inin kolşisin tedavisine yanıt vermediği ve %2-5'i esas olarak gastrointestinal yan etkiler nedeniyle bu

ilacı tolere edemediği gösterilmiştir (1,16,23,66). Son zamanlarda IL-1 reseptör antagonisti Anakinra %77 tam yanıt görülebilen bir ajandır. Kolşisin cevapsız veya tolere edemeyen hastalarda IL-1 inhibisyonu sağlayan IgG antikoru Canakinumab alternatif bir ilaçtır.

Van der Hilst ve arkadaşlarının 2016 da yaptığı çalışmada canakinumab tedavisine tam yanıt ve kısmi yanıt %68 ve %312 olarak belirlenmiştir (67). Il-1b reseptör antagonisti riloncept haftalık enjeksiyon kullanımının atak sıklığını %50 oranında azalttığı Hashkes ve ark yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir. AAA hastalığında steroid çok nadir kullanılmaktadır (61).

2.11. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Romatoid artrit, Ankilozan spondilit (AS), Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) gibi birçok romatolojik hastalıkta perikardit, miyokardit, endokardit, kapak hastalıkları, aritmi gibi kardiyovasküler komorbiditeler görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon sıklığı hastalığa bağlı yoğun inflamasyon nedeniyle artmıştır (5). AAA, RA ve AS de sık görülen amiloid birikimi de sonrasında kardiyak komplikasyonlara yol açmaktadır. AA amiloid fibrillerinin hücre dışında birikimi kronik inflamasyona neden olur ve böbrek, karaciğer, dalak, kalp gibi organlarda işlev bozukluklarına sebep olur. Otoinflamatuvar hastalıklar içerisinde AAA sekonder amiloidozun en sık görüldüğü hastalıktır Kolşisin tedavisi almayan hastalarda zaman içerisinde amiloid birikimi %50 oranında görülebilmekte iken kolşisin profilaksisinin tedavide yer alması ile bu sıklık zaman içerisinde belirgin azalmıştır (23,68). Türkiye’de 2468 hastanın dahil edildiği geniş çaplı çok merkezli çalışmada AAA hastalığına amiloidoz eşlik etme sıklığı %12.9 olarak bulunmuştur (5). Kalp yetmezliği nedeniyle ölüm sonrası otopsi yapılan hastalar incelendiğinde amiloid birikiminin kalpte en sık endokard, stroma, miyokard ve duvarlarda biriktiği görülmüştür. AAA hastalığında tedavisiz olgularda da zamanla amiloid birikimi en çok böbrekleri etkileyerek böbrek yetmezliğine sebep olur ancak kardiyovasküler birikim sıklıkla ölüme yol açar ve daha ciddi bir komplikasyondur. Bazı hastalarda ayrıca diffüz pulmoner amiloid birikimi nedeniyle pulmoner hipertansiyon da bildirilmiştir (5). Perikardit AAA hastalığında %1 oranında görülebilen bir komplikasyondur. Özellikle atak döneminde göğüs ağrısı olan hastaların EKG, akciğer grafisi ile değerlendirilmesi önemlidir (5).

Kardiyak otonom sinir sistemi, normal kardiyak elektrofizyolojinin ve kardiyak aktivitenin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Uzun dönem inflamasyona bağlı olarak gelişen kardiyak otonomik disfonksiyon sonucunda hayatı tehdit edici ventriküler aritmiler ve ani ölüm oluşabilmektedir (4). AAA hastalarının çoğunda kardiyak otonomik disfonksiyon hızlı bulgu vermemekte ve sessiz gitmektedir.

Hastalığın etkisinin yanında kolşisin tedavisinin kardiyak otonomik disfonksiyona katkısı henüz bilinmemektedir. Nussinovitch ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada henüz amiloid birikimi olmayan AAA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu otonom sinir sistemi fonksiyonunun değerlendirilmesi için normal kalp hızı değişkenliği parametreleri incelenerek karşılaştırılmış ve fark saptanmamıştır (69).

Aynı grup tarafından re-entran aritmiler ve ventriküler repolarizasyon ölçümü için QT dispersiyon hesaplanarak iki grup karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır. 2009 yılında Türkiye’de, Akçay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kardiyovasküler mortalitenin arttığına önemli bir göstergesi olan QT dispersiyonunun AAA hastalarında anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir (5). Kaplan ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı başka bir çalışmada erişkin popülasyonda Tp-e, cTp-T-e ve cTp-e/QT gibi EKG parametreleri AAA hastalarında kontrollere göre artmış bulunmuştur (70).

Supraventriküler aritmilerin değerlendirildiği EKG parametresi olarak P dispersiyonu da Nussinovitch ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada değerlendirilmiş ve anlamlı yükseklik saptanmamıştır; ancak Arslan ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çocuk popülasyonunu kapsayan çalışmada atriyal iletim parametresi olan P dispersiyonu sağlıklı kontrollere göre daha artmış bulunmuştur (71,72). Yapılan birçok farklı çalışmada AAA hastalığı ile aritmi sıklığının birlikteliği ve ilişkisi henüz tam olarak bilinmemektedir.

AAA hastalarında ateroskleroz görülebilmekte olup karotis arter intima media kalınlığı ölçümü aterosklerozun erken belirleyicisidir. Peru ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışmada serum amiloid A, CRP, homosistein, lipoprotein-a düzeyleri de ateroskleroz varlığında yüksek bulunmuştur (73). Çocuk popülasyonundaki çalışmanın aksine Sarı ve arkadaşlarının erişkin grupta yaptığı çalışmada sağlıklı kontroller ile karotis arter intima media kalınlığı arasında anlamlı fark bulunamamıştır (74). Ancak tüm hastalar

kolşisin tedavisi altında olmasına rağmen akut faz reaktanları kontrol grubuna göre anlamlı yüksektir.

2.12. Prognoz

AAA hastalığı düzenli kolşisin kullanımı ile atak sıklığının azaldığı, şiddetin kontrol altına alınabildiği kendini sınırlayan bir hastalıktır. En önemli komplikasyon böbreklerde amiloid birikimidir. Bu durum uzun dönemde proteinüri, nefrotik sendrom, diyaliz veya böbrek nakli gerektirebilecek son dönem böbrek yetmezliğine kadar farklı klinik tablolar geliştirebilir. Kolşisin tedavisi sadece atak sıklığını ve şiddetini azaltmakta, aynı zamanda böbrek hasarının önlenmesini de sağlamaktadır (2,23,26).

2.13. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesinde kullanılan en temel yöntemlerden birisi olup akut koroner sendrom, intrakardiyak ileti bozuklukları ve aritmi tanısında kullanılmaktadır. (75). Kalp kasının kasılıp gevşemesi miyokard hücrelerinin depolarizasyonu ve repolarizasyonu ile olmaktadır. Kalpte primer uyarı odağı olan sinoatriyal noddan atrium depolarizasyonu başlar bu EKG’de p dalgasını oluşturur. Başlatılan uyarı atriyoventriküler nod ve his-purkinje lifleri ile ventriküllere uzanır. Atriyum kasılması sonrasında ventriküller hızlı bir şekilde uyarılır. Bu EKG’de QRS kompleksini oluşturur. Ventiküllerin repolarizasyonunu takiben kasılma sonlanır. Bu durum EKG’ T dalgasını oluşturur. 12 derivasyonlu EKG’de kardiyak kasılma ve gevşeme döngüsünde miyokardın transmembran depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki voltaj farkı göğüs duvarına yerleştirilen elektrodlar ile kaydedilir (75).

EKG’de hesaplanan bir parametre olan QT aralığı QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan aralık olup miyokardın depolarizasyon ve repolarizasyon süresini göstermektedir. QT dispersiyonu (QTd) ise EKG’de ölçülen en uzun ve en kısa QT süresi arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır (8). JT aralığı QRS kompleksinin sonundan T dalgasının bitimine kadar olan aralık olup EKG’de ölçülen en uzun ve en kısa JT süresi arasındaki fark JT dispersiyonu (JTd) olarak tanımlanmaktadır. Her iki EKG parametresi

süresindeki artış; ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon dispersiyonunda düzenli ventriküler uyarılma yolunun bozulduğunu ve ventriküler aritmilere yatkınlık olduğunu düşündürmektedir. (8,69). Ülkemizde erişkin AAA hastalarında yapılan çalışmalarda QT ve JT dispersiyonunda artış bildirilmiştir (76). Kalp hızına bağlı olarak QT aralığı ve JT aralığı değişiklik göstermektedir. Kalp hızı arttığında QT aralığı ve JT aralığı kısalır, kalp hızı yavaşladığında ise QT ve JT aralığı uzamaktadır.

Kalp hızından kaynaklanan değişikliği ortadan kaldırmak için Bazett formülü ile ($QT_c = QT / \sqrt{RR}$) kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QT_c) hesaplanmaktadır. Benzer şekilde JT aralığı da hesaplanmaktadır. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler mortalitenin önemli bir belirleyicisi olan QT_c ve JT_c AAA hastalarında artmış bulunmuştur (8,69).

Kardiyovasküler hastalıklarda QT dispersiyon ve JT dispersiyon sağlıklı kişilere göre birçok çalışmada yüksek saptanmaktadır. İlk kez Day ve ark tarafından uzun QT aralığı olan hastalarda QT dispersiyonunun aritmi riskini gösterebileceğini bildirmişler daha sonra da “torsades de pointes” riskiyle yakından ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (77).

Kalpdeki ventriküler ileti bozukluğu nedeniyle dilate kardiyomiyopati hastalarda QT dispersiyon yüksek bulunmuştur. Miyokard infarktüsü sonrası gelişen ventriküler aritmiler ile QT dispersiyonu arasındaki ilişki Aksöyek ve ark tarafından bildirilmiş ve miyokard infarktüsünde başarılı tedavi sonrasında yüksek akımın görüldüğü hastalarda QT dispersiyonunda düşme görülmüştür (78). Hipertansif hastalarda da artmış QT dispersiyonu ve JT dispersiyonu bulunmuş olup bu durum artmış sol ventrikül kalınlığı ve ileti sistemindeki anormalliklerle ilişkili olabilmektedir (79).

Otoimmün hastalıklarda kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlar zamanla ortaya çıkabilmektedir. Otonom sinir sistemi sempatik ve parasempatik yollar ile kalp, karaciğer, ter bezleri gibi organları etkileyerek organ fonksiyonlarını düzenlemektedir (80). Otonom sinir sistemi, otoimmün hastalıklar sonucunda zamanla bozularak bu organların fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilmektedir. Aynı zamanda romatolojik hastalıklar direkt olarak miyokard, perikard, kalp kapakları ve vasküler sistemi etkileyerek benzer morbiditeye yol açabilmektedir (80). Bunun sonucunda oluşan ritm ve repolarizasyon anormalliklerini incelemek için zaman içerisinde EKG üzerinde saptayabileceğimiz parametreler kullanılmaktadır. AAA, romatoid artritis, sistemik lupus eritematozus, Behçet

hastalığı, sistemik skleroz gibi hastalıklarda otonom disfonksiyonuna bağlı ventiküler aritmilerin ani kardiyak ölüm riski için bir belirteç olarak kabul edilen QT dispersiyonu ve JT dispersiyonu hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve bazı çalışmalarda bu parametreler bu hastalıklarda anlamlı yüksek saptanmıştır (80). RA genel popülasyonda kardiyovasküler morbidite nedeniyle yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır. Artmış sempatik aktivite ve inflamasyon ventriküler repolarizasyon anormalliklerine yol açarak kardiyak aritmilere ve ani kardiyak ölüme neden olabilmektedir.

RA tanısı olan 45 erişkin hasta üzerinde yapılan çalışmada 6 hafta boyunca egzersiz programı uygulanmış ve bu hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış. İki grup arasında RA hastalarında kalp hızı, QTcmin, QTcmax, QTcd, JTcd anlamlı yüksek saptanmıştır (81).

Behçet hastalığı 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış oral-genital aft, anterior-posterior üveit, gezici tromboflebit, eritema nodozum gibi cilt bulguları ile karakterize bir hastalıktır. Kardiyak tutulum perikardit, miyokardit, endokardit, sağ kalpte endomiyokardiyal fibrozis, koroner arterit, endokardiyal trombüs, kalp ileti sistemi anormallikleri, kapak yetmezliği dilate kardiyomiyopati ile karşımıza çıkmaktadır. Bir vaskülit olduğu için kardiyak patolojiyi genellikle bu durum açıklamaktadır. Behçet hastalarında repolarizasyon homojenitesindeki bozulma QT uzamasında ve ventriküler aritmilerin görülmesinde etkilidir. Behçet hastalarının kontrol grubu ile QTcd, JTcd açısından karşılaştırıldığı 38 hastanın dahil edildiği bir çalışmada Behçet hastalarında bu parametreler anlamlı yüksek bulunmuştur (82).

Kawasaki hastalığı genellikle 5 yaşın altındaki çocukları etkileyen, akut febril atak ile başlayan, kendini sınırlayabilen, jeneralize multisistem vaskülitidir. Kawasaki hastalarında en önemli komplikasyon koroner arterlerde anevrizmatik değişiklikler, miyokard infarktüsü, aritmilerdir. Artmış inflamasyon sonucu miyokard hasarı, elektriksel aktivitede bozulmaya yol açarak ventriküler repolarizasyon anormalliklerine yol açabilmektedir. Bu nedenle yapılan bir çalışmada 70 Kawasaki hastasında QTcd hesaplanmış ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (83).

Otonomik sinir sistemi ve kardiyak ileti sistemindeki immatürite nedeniyle yenidoğan dönemi kardiyak aritmiler için riskli gruptadır. 127 hastanın dahil edildiği

preterm doğan ek hastalığı olan yenidoğanlar ve sağlıklı preterm yenidoğanlar arasında QTcd karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ancak sepsis, beslenme bozukluğu gibi ek hastalığı olan preterm yenidoğanlar ve sağlıklı yenidoğanlar karşılaştırıldığında QTcd ve JTcd hasta grupta anlamlı yksek bulunmuştur (84).

Malntrisyonu olan çocuklarda yapılan bir çalışmada 47 hastanın EKG'sinde QT dispersiyon hesaplanmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yksek saptanmıştır. Bu durumun sistolik ve diyastolik disfonksiyonlar başta olmak zkere kalbin kasılma sisteminde malntrisyona bağlı bozukluğu'nun bir sonucu olduğu dşşnşlmşştşr (85).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji bölümüne Ocak 2010-Aralık 2021 yılları arasında başvuran 0-18 yaş aralığındaki Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış ve 2 yıldan uzun süredir AAA tanısı ile takip edilen çocuklar olarak dahil edilmiştir. Benzer yaşlarda, genel kontrol amacıyla Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvurmuş ek kronik hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar ise kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışmaya hasta grubu olarak AAA tanısı almış 63 hasta, kontrol grubu olarak non-spesifik göğüs ağrısı, üfürüm duyulması gibi nedenlerle çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran, kardiyak incelemeleri normal saptanan 63 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. AAA tanısı almış olmak, 0-18 yaş grubunda olmak ve AAA hastalığı dışında ek hastalığın olmaması, kardiyak ek hastalığın olmaması hasta grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleridir. AAA atağında olan hastalar, bilinen aritmi, kardiyomiyopati, kapak hastalığı, hipertansiyon gibi kardiyak hastalığı olanlar ve amiloid birikimi, böbrek yetmezliği, pulmoner hastalık gibi ek hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm hastalara AAA gen analizi yapılmış ve homozigot veya birleşik heterozigot olan hastalar çalışma grubu için seçilmiştir. Heterozigot mutasyonu olanlar ve genetik mutasyonu saptanmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların hastane kayıtları incelenmiş ve AAA tanılı hasta grubunun yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, kolşisin tedavi süresi, CRP, Eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen, serum amiloid A düzeyi, spot idrar mikroalbumin düzeyi, ALT, AST, CK (Kreatinin kinaz), LDH (Laktat dehidrogenaz), Hemoglobin, Lökosit, Platelet düzeyleri, AAA mutasyon analizi sonucu hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Kontrol grubunun ise yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, CRP, Eritrosit sedimentasyon hızı, ALT, AST, CK, Hemoglobin, Lökosit, Platelet düzeyleri hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Fibrinojen, serum amiloid A düzeyi, spot idrar mikroalbumin düzeyi, LDH düzeyi kontrol grubunun kayıtlarında olmadığı için çalışmada yalnızca hasta grubunda bu değerler incelenmiştir. Hasta grubun tüm tetkikleri ve kontrolü atak dışı dönemde yapılmıştır.

3.2. EKG Çalışmaları

Çalışmamızda EKG kayıtları, üç kanallı-12 derivasyonlu GE/MAC2000 (Amerika Birleşik Devletleri) marka EKG cihazı ile 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV amplitütte kayıt altına alınmıştır. AAA hastalarının EKG’de hesaplanan otonomik disfonksiyonunu gösteren QTcd ve JTcd parametreleri hesaplanmıştır. Kontrol grubunun da benzer şekilde hesaplamaları yapılmıştır. Hastalar kontrole geldiğinde kardiyak değerlendirme için hasta grubun EKG çekimi sessiz sakin bir odada 5-10 dakika dinlenme sonrasında gerçekleştirilmiştir. Her iki grubun ailelerinden ve 8 yaş üstü bireylerin kendisinden bu çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair imzalı, yazılı onam alınmıştır. Toplanan veriler bilgisayar ortamına aktarılmış ve hastalara ait bilgiler çalışmanın amacına uygun kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grubun EKG değerlendirmeleri tek bir hekim tarafından yapılmıştır. Yapılan ölçümlerde, her küçük kare 0,10 birim süre olarak karşılığı 40 milisaniyedir. QT intervali, QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının izoelektrik hatla birleştiği yer arasında kalan süre olarak ölçülmüştür. 12 derivasyonda, kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc) hesaplaması, her derivasyondaki QT aralığına Bazett formülü uygulanarak yapılmıştır ($QTc = QT / \sqrt{RR}$). En uzun QTc (QTcmaks) ile en kısa QTc (QTcmin) süreleri arasındaki fark alınıp QTc dispersiyonu (QTcd) olarak kayıt edilmiştir. JT intervali QRS kompleksinin sonu ile T dalgasının izoelektrik hatla birleştiği yer arasında kalan süre olarak ölçülmüştür. Kalp hızına göre düzeltilmiş JT (JTc) hesaplaması, her derivasyonda ki JT’ye Bazett formülü uygulanarak yapılmıştır ($JTc = JT / \sqrt{RR}$). En uzun JTc (JTcmaks) ile en kısa JTc (JTcmin) süreleri arasındaki fark alınıp JTc dispersiyonu (JTcd) olarak kayıt edilmiştir. Her iki grubun EKG parametreleri karşılaştırılmıştır (86).

Çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonundan **20/10/2021 tarih ve 21/144 sayılı** karar ile onay alınmıştır.

3.3. İstatistik Analizi

İstatistiksel analizler SPSS v25.0 programı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca,

minimum, maksimum değerleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Bağımsız rnekleme t-Testi, normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumda Pearson Korelasyon Testi ile incelendi. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 126 birey dâhil edilmiştir. Bireylerin %50'si hasta, %50'si kontrol grubundadır. Hastaların %39,68'i kız iken kontrol grubunda olanların %42,86'sı kız cinsiyettedir. Hastaların yaş ortalaması 12,1±4,24 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması 13,21±2,90 yıl olarak hesaplanmıştır (p>0.05). Tanı yaşı ortalaması 5,76±4,43 yıl, izlem süresi ortalaması 6,41±4,06 yıl ve kolşisin tedavi süresi ortalaması 6,54±3,82 yıl olarak hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı ve boy düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (p>0.05). Hasta grubunda platelet sayısı (bin/µl), CRP (mg/L) ve eritrosit sedimentasyon hızı ölçüm düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir (p<0,05) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verilerinin ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

		Hasta (n=63)		Kontrol (n=63)		p
		ortalama.±s.s.	%/ortanca (Min.-Mak.)	ortalama.±s.s.	%/ortanca (Min.-Mak.)	
Cinsiyet	Kız	25	(39,68)	27	(42,86)	0,717
	Erkek	38	(60,32)	36	(57,14)	
Yaş		12,1±4,24	12 (2-22)	13,21±2,90	14 (4-17)	0,066
Tanı Yaşı		5,76±4,43	4 (1-17)			
İzlem süresi (yıl)		6,41±4,06	6 (1-18)			
Vucut Ağırlığı (kg)		39,59±20,74	32 (13-114)	40,27±13,38	39 (15-80)	0,229
Boy(cm)		140,08±23,70	135 (92-182)	143,02±17,80	143 (95-179)	0,433 ¹
Kolşisin Tedavi Süresi (yıl)		6,54±3,82	6 (1-18)			
CRP(mg/L)		11,24±18,83	2,7 (1,90-113)	3,39±5,1	2 (0,44-39)	0,002
Sedimentasyon (mm/saat)		14,6±16,75	8 (2-82)	3,83±5,43	2 (2-30)	<0,001
ALT (U/L)		19,05±13,05	16 (8-101)	17,35±9,37	15 (6-59)	0,372
AST (U/L)		22,95±7,86	21 (12-56)	21,54±9,52	20 (10-59)	0,135
CK (U/L)		102,9±46,41	96 (26-286)	106,1±36,14	112 (32-169)	0,668 ¹
Hemoglobin (g/dl)		13,26±1,32	13,4 (9,5-16)	13,48±1,13	13,5 (10,8-16,1)	0,309 ¹
Lökosit (bin/µl)		8,58±3,16	7,58 (4,23-18,9)	8,35±3,09	8,2 (3,88-25)	0,979
Platelet (bin/µl)		330,89±84,43	313 (207-638)	294,38±66,69	281 (154-535)	0,008

Bağımsız Örneklem t-Testi¹, Mann Whitney U Testi

AAA hasta grubunun fibrinojen düzeyi ortancası 261 uG/L (min-max: 63-448), serum amiloid A düzeyi ortancası 3,5 (min-max: 0,39-566), spot idrarda mikroalbumin/kreatinin düzeyi ortancası 8 (min-max:0-158)' dir (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. Hasta Grubunun Laboratuvar Sonuçları

	Hasta (n=63)	
	n/ortalama.±s.s.	%/ortanca (Min.-Mak.)
Fibrinojen (uG/L)	271,17±79,39	261 (63-448)
Serum Amiloid A Düzeyi	24,98±83,77	3,5 (0,39-566)
Spot idrar Mikroalbumin/kreatinin	13,65±23,32	8 (0-158)

Hastaların klinik bulguları incelendiğinde hastaların 51'inde (%80,9) tekrarlayan ateş yakınması vardı. Hastaların 48'inde (%76,1) karın ağrısı, 19'unda (%30,1) artrit, 5'inde (%7,9) göğüs ağrısı yakınması mevcuttu. Tekrarlayan ateş ve karın ağrısı birlikteliği ise 36 hastada (%57,1) mevcuttu. Bunların 7 'sinde (%11,1) beraberinde artrit, 2'sinde (%3,17) beraberinde göğüs ağrısı da ateş yüksekliği ve karın ağrısına eşlik etmekteydi. Tablo 4.3'de klinik bulguların özellikleri ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.3. AAA Hasta Grubunun Klinik Bulguları

		Hasta	
		n	%
Başvuru şikayeti	Tekrarlayan ateş	4	(6,34)
	Tekrarlayan karın ağrısı	8	(12,6)
	Tekrarlayan ateş + karın ağrısı	27	(42,8)
	Tekrarlayan ateş + karın ağrısı + artrit	7	(11,1)
	Tekrarlayan karın ağrısı + artrit	4	(6,34)
	Tekrarlayan ateş + artrit	7	(11,1)
	Tekrarlayan ateş + göğüs ağrısı	3	(4,76)
	Tekrarlayan ateş + karın ağrısı + göğüs ağrısı	2	(3,17)
	Tekrarlayan ateş + artrit + döküntü	1	(1,59)

AAA hastalarının genetik sonuçları incelendiğinde 63 hastanın 36'sı (%57,14) homozigot, 27 (%42,86) hastanın ise birleşik heterozigot olduğu görülmüştür. AAA hastalarının 52'sinde (% 82.5) en az bir alelde M694V mutasyonu mevcuttu. Bu hastaların 26'sında M694V homozigot olarak tespit edildi, 9 hastada (%14,29) ise M694V/M680I birleşik heterozigot mutasyonu mevcuttu. Diğer tespit edilen mutasyonlar tablo 4.4 'de belirtilmiştir.

Tablo 4.4. AAA Hasta Grubunun Mutasyon Sınıflaması

		Hasta	
		N	%
Homozigot		36	(57,14)
Birleşik Heterozigot		27	(42,86)
Mutasyon tipi sınıflaması	M694V Homozigot	26	(41,27)
	E148Q Homozigot	5	(7,94)
	R202Q Homozigot	2	(3,17)
	K695R Homozigot	1	(1,59)
	M680I Homozigot	2	(3,17)
	M694V/E148Q Heterozigot	4	(6,35)
	M694V/M680I Heterozigot	9	(14,29)
	M694V/R202Q Heterozigot	5	(7,94)
	M694V/V726A Heterozigot	5	(7,94)
	M694V/R761I Heterozigot	2	(3,17)
	M694V/F479L Heterozigot	1	(1,59)
	S145/A165A Heterozigot	1	(1,59)

AAA hastalarının homozigot ve birleşik heterozigot hastaların tanı yaşı ve izlem süreleri birbirine benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. M694V Homozigot Hastaların ve Birleşik Heterozigot Hastaların Tanı Yaş ve İzlem Sürelerinin Karşılaştırılması

	M694V Homozigot (n=26)		Birleşik Heterozigot (n=27)		p
	ortalama±s.s.	Ortanca (Min.-Mak)	ortalama±s.s.	Ortanca (Min.-Mak)	
Tanı Yaşı	5,89±4,47	5 (1-16)	4,93±4,11	3 (1-17)	0,414
İzlem süresi (yıl)	6,04±4,07	6 (1-14)	7,63±4,10	7 (1-18)	0,158

Bağımsız Örneklem t-Test

4.1. EKG Parametreleri İle İlgili Bulgular

EKG parametreleri karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre kalp hızı(/dk), düzeltilmiş JT dispersiyon (ms) ölçüm düzeyleri daha yüksek gözlenmiştir (Tablo 4.6). Hasta grubunda ortalama kalp hızı 90,1/dk iken kontrol grubunda 82,8/dk bulunmuştur. Düzeltilmiş JT dispersiyon hasta grubunda ortalama 68,02 ms iken kontrol grubunda 57,83 ms'dir. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.6. Hasta ve Kontrol Grubuna Göre EKG Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p
	ortalama.±s.s.	%/ortanca (Min.-Mak.)	ortalama.±s.s.	%/ortanca (Min.-Mak.)	
Kalp hızı(/dk)	90,1±19,50	85 (51-155)	82,83±14,75	81 (54-125)	0,020¹
Düzeltilmiş QT dispersion (ms)	65,43±18,43	67 (26-97)	64,22±18,33	63 (18-94)	0,738 ¹
Düzeltilmiş JT dispersion (ms)	68,02±15,84	70 (26-96)	57,83±16,53	62 (17-94)	0,001
QTc min	346,24±23,73	350 (280-393)	353,83±20,71	350 (321-402)	0,155
QTc max	411,67±19,18	413 (360-447)	417,1±22,04	413 (362-465)	0,213
JTc min	276,97±33,15	276 (209-374)	278,81±26,2	276 (230-358)	0,731
JTc max	344,13±34,39	340 (240-414)	337,16±27,27	338 (276-425)	0,152

Bağımsız Örneklem t-Testi¹, Mann Whitney U Testi, *Medyan (IQR)

Hasta grubunda homozigot mutasyon ve birleşik heterozigot mutasyonu olan hastaların EKG parametreleri arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta Grubunda Homozigot Mutasyon ve Birleşik Heterozigot Mutasyonu Olan Hastaların EKG Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Homozigot(n=36)		Birleşik Heterozigot(n=27)		
	ortalama±s.s.	ortanca (Min.-Mak)	ortalama±s.s.	ortanca (Min.-Mak)	
Kalp hızı(/dk)	89,11±19,07	88 (61-132)	91,41±20,36	85 (51-155)	0,647
Düzeltilmiş QT dispersion (ms)	67,14±18,97	69,5(26-97)	63,15±17,77	60 (32-92)	0,399
Düzeltilmiş JT dispersion (ms)	67,56±15,87	70,5 (26-91)	68,63±16,07	70 (43-96)	0,792
QTc min	344,36±23,38	350 (299-388)	348,74±24,41	349 (280-393)	0,473
Qtcmax	411,5±20,62	413 (360-447)	411,89±17,45	413 (362-437)	0,937
JT c min	272,53±37,36	265 (209-374)	282,89±26,04	283 (230-340)	0,222
JTc max	338,33±37,89	331 (240-414)	351,85±27,91	347 (314-413)	0,123

Bağımsız Örneklem t-Testi

M694V homozigot olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında EKG ölçüm düzeylerinde anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir. M694V homozigot hasta grubunda kalp hızı ortalama 92,96 /dk iken kontrol grubunda 82,83 /dk olarak bulundu. Düzeltilmiş JT dispersion hasta grubunda ortalama 68,27 ms iken kontrol grubunda 57,83 ms olarak bulundu. M694V homozigot grubunda kalp hızı ve düzeltilmiş JT dispersiyon ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. M694V Homozigot ve Kontrol Grubu Arasında EKG Ölçüm Düzeylerinin Karşılaştırılması

	M694V Homozigot (n=26)		Kontrol (n=63)		p
	ortalama±s.s.	ortanca (Min.-Mak.)	ortalama±s.s.	ortanca (Min.-Mak.)	
Kalp hızı(/dk)	92.96±18,31	91.5 (64-132)	82.83±14,75	81 (54-125)	0.007¹
Düzeltilmiş QT dispersion (ms)	69,77±18,04	71 (28-97)	64,22±18,33	63 (18-94)	0,181 ¹
Düzeltilmiş JT dispersion (ms)	68,27±15,86	70,5 (26-91)	57,83±16,53	62 (17-94)	0,007¹
QTc min	343,23±22,84	348,5 (300-388)	353,83±20,71	350 (321-402)	0,036
Qtc max	413±20,95	414 (360-447)	417±22,04	413 (362-465)	0,563
JT c min	266,65±36,37	262 (209-374)	278,81±26,2	276 (230-358)	0,038 ¹
JTc max	334,92±34,43	330 (269-400)	337,16±27,27	338 (276-425)	0,714

Bağımsız Örneklem t-Testi¹, Mann Whitney U Testi

M694V mutasyonunun varlığının önemini araştırmak üzere en az bir allelinde M694V mutasyonu olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldı. Hasta grubunda kalp hızı ortalama 92,54 /dk iken kontrol grubunda ortalama 82,83 /dk olarak bulundu. Düzeltilmiş JT dispersiyon hasta grubunda 68,65 ms iken kontrol grubunda 57,83 ms bulundu. En az bir allelinde M694V mutasyonu olan hastaların kalp hızı ve düzeltilmiş JT dispersiyon ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir (p<0,05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hasta Grubunda En Az Bir Allelde M694V Mutasyonu Tespit Edilen Hastalar Ve Kontrol Grubu Arasında EKG Ölçüm Düzeylerinin Karşılaştırılması

	En az bir alelde				p
	M694V mutasyonu olan hastalar		Kontrol (n=63)		
	(n=52)				
	ortalama±s.s.	ortanca (Min.-Mak.)	ortalama±s.s.	ortanca (Min.-Mak.)	
Kalp hızı(/dk)	92.54±19.20	88.5 (51-155)	82.83±14.75	81 (54-125)	0.003¹
Düzeltilmiş QT dispersion (ms)	66,42±18,22	70 (28-97)	64,22±18,33	63 (18-94)	0.553 ¹
Düzeltilmiş JT dispersion (ms)	68,65±15,9	70,5 (26-96)	57,83±16,53	62 (17-94)	0.002
QTc min	345,98±23,82	349 (280-393)	353,83±20,71	350(321-402)	0.121
Qtc max	412,4±19,25	413,5 (360-447)	417,1±22,04	413 (362-465)	0.353
JTc min	274,44±32,41	267 (209-374)	278,81±26,2	276 (230-358)	0.377 ¹
JTc max	343,27±32,38	340 (269-413)	337,16±27,27	338 (276-425)	0.314

Bağımsız Örneklem t-Testi¹, Mann Whitney U Testi

AAA hastalarının laboratuvar bulguları ile EKG parametreleri arasındaki ilişki araştırıldığında sadece JTc min ile sedimentasyon (mm/saat) arasında zayıf düzeyde negatif yönlü, anlamlı bir ilişki tespit edildi ($r = -0,28$, $p=0,026$) (Tablo 4.10). Diğer laboratuvar parametreleri ile ilgili hiçbir ilişki gösterilemedi.

Tablo 4.10. Hasta grubunda EKG parametrelerinin laboratuvar bulguları ile ilişkisi

		Kalp hızı(/dk)	Düzeltilmi ş QT dispersiyon (ms)	Düzeltilmi ş JT dispersiyon (ms)	QTc min	QTc max	JTc min	JTc max
CRP (mg/L)	r	-0,117	0,117	0,073	-0,181	-0,112	-0,186	-0,156
	p	0,363	0,363	0,572	0,155	0,381	0,144	0,223
Sedimentasyon (mm/saat)	r	-0,113	0,107	0,089	-0,058	0,031	-0,28	-0,238
	p	0,376	0,404	0,49	0,652	0,809	0,026	0,061
Fibrinojen (uG/L)	r	0,109	0,013	0,114	0,073	0,102	-0,143	-0,118
	p	0,395	0,919	0,376	0,572	0,425	0,264	0,356
Serum Amiloid A Düzeyi (U/L)	r	-0,092	0,197	0,007	-0,085	0,084	-0,050	-0,039
	p	0,475	0,122	0,956	0,508	0,511	0,696	0,764
Spot idrar Mikroalbumin/ kreatinin	r	-0,184	-0,108	0,107	-0,061	-0,18	-0,142	-0,078
	p	0,149	0,398	0,404	0,634	0,159	0,268	0,544
ALT (U/L)	r	-0,031	-0,009	0,011	-0,062	-0,085	-0,172	-0,137
	p	0,808	0,944	0,929	0,631	0,508	0,177	0,285
AST (U/L)	r	0,183	-0,173	0,085	-0,063	-0,244	-0,091	-0,021
	p	0,151	0,174	0,506	0,624	0,054	0,477	0,868
CK (U/L)	r	0,017	-0,183	-0,074	0,185	0,053	0,075	0,051
	p	0,896	0,15	0,562	0,147	0,682	0,557	0,692
LDH	r	0,080	-0,005	-0,1	-0,057	-0,076	-0,092	-0,116
	p	0,533	0,967	0,436	0,657	0,555	0,473	0,364
Hemoglobin (g/dl)	r	-0,040	0,094	0,02	-0,139	-0,082	-0,129	-0,129
	p	0,757	0,464	0,873	0,278	0,525	0,313	0,314
lokosit (bin/ μ l)	r	0,201	-0,017	-0,017	-0,147	-0,199	-0,112	-0,154
	p	0,113	0,893	0,893	0,250	0,119	0,384	0,227
Platelet (bin/ μ l)	r	0,239	-0,244	-0,244	0,106	-0,103	0,190	0,178
	p	0,059	0,054	0,054	0,406	0,423	0,136	0,164

Pearson Korelasyon Testi

M694V Homozigot mutasyonu olan hastaların EKG parametreleri ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde kalp hızı ile CRP değeri arasında ($r = -0,447$, $p=0,022$), JTc min ile AST değeri arasında ($r = -0,480$, $p=0,013$), JTc max ile LDH değeri arasında ($r=-0,457$, $p= 0,019$), orta düzeyde, negatif yönlü ve anlamlı ilişkiler olduğu görüldü. (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. M694V Homozigot mutasyonu olanların EKG parametrelerinin laboratuvar bulguları ile ilişkisi

		Düzeltilmiş Düzeltilmiş						
M694V Homozigot		Kalp	QT	JT	QTc min	QTc max	JTc min	JTc max
		hızı(/dk)	dispersiyon (ms)	dispersiyon (ms)				
CRP (mg/L)	r	-0,447	0,323	0,248	-0,151	0,114	-0,293	-0,195
	p	0,022	0,107	0,222	0,463	0,579	0,146	0,339
Sedimentasyon (mm/saat)	r	-0,360	0,193	0,141	0,093	0,093	-0,331	-0,285
	p	0,070	0,346	0,491	0,650	0,650	0,099	0,159
Fibrinojen (uG/L)	r	-0,354	0,245	0,154	0,353	0,353	-0,240	-0,182
	p	0,076	0,227	0,451	0,077	0,077	0,238	0,373
Serum Amiloid A Düzeyi (U/L)	r	-0,200	0,242	0,004	0,103	0,103	0,037	0,041
	p	0,327	0,233	0,983	0,615	0,615	0,857	0,842
Spot idrar Mikroalbumin/kreatinin	r	-0,244	-0,134	0,054	-0,394	-0,394	-0,140	-0,123
	p	0,229	0,514	0,795	0,046	0,046	0,495	0,549
ALT (U/L)	r	-0,134	0,174	0,086	-0,074	-0,074	-0,373	-0,354
	p	0,513	0,397	0,675	0,719	0,719	0,061	0,076
AST (U/L)	r	-0,032	0,209	0,443	-0,089	-0,089	-0,480	-0,302
	p	0,878	0,305	0,023	0,664	0,664	0,013	0,133
CK (U/L)	r	-0,175	0,116	0,118	0,078	0,078	-0,219	-0,178
	p	0,392	0,571	0,567	0,706	0,706	0,281	0,385
LDH	r	-0,046	0,287	-0,050	-0,317	-0,317	-0,411	-0,457
	p	0,825	0,156	0,810	0,114	0,114	0,037	0,019
Hemoglobin (g/dl)	r	0,070	-0,065	0,060	-0,114	-0,180	-0,078	-0,055
	p	0,733	0,754	0,769	0,578	0,378	0,705	0,791
lokosit (bin/ μ l)	r	-0,030	0,051	-0,173	-0,286	-0,268	-0,323	-0,422
	p	0,885	0,804	0,397	0,156	0,186	0,107	0,032
Platelet (bin/ μ l)	r	0,186	-0,129	0,149	0,122	0,022	0,157	0,234
	p	0,364	0,531	0,467	0,553	0,915	0,444	0,249

Pearson Korelasyon Testi

M694V Heterozigot mutasyonu olan hastaların EKG parametreleri ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde kalp hızı ile fibrinojen değeri arasında ($r=0,486$, $p=0,012$), düzeltilmiş QTc min ile CK değeri arasında ($r=0,431$, $p=0,028$), JTc min ile LDH değeri arasında ($r=0,536$, $p=0,005$) orta düzeyde, pozitif yönlü ve anlamlı ilişkiler olduğu görüldü. QTc dispersiyon ile CK değeri arasında ($r=-0,409$, $p=0,038$) ve QTc dispersiyon ile LDH değeri arasında ($r=-0,423$, $p=0,031$) orta düzeyde, negatif yönlü ve anlamlı ilişkiler olduğu görüldü (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. M694V Heterozigot (n=25) mutasyonu olanların EKG parametrelerinin laboratuvar bulguları ile ilişkisi

		Düzeltilmiş						
		Kalp hızı(/dk)	QT dispersiyon (ms)	JT dispersiyon (ms)	QTc min	Qtcmax	JT c min	JTc max
CRP (mg/L)	r	0,057	0,006	-0,095	-0,238	-0,327	-0,029	-0,087
	p	0,782	0,976	0,643	0,242	0,103	0,887	0,671
Sedimentasyon (mm/saat)	r	0,038	-0,226	0,023	0,082	-0,116	0,022	0,026
	p	0,852	0,266	0,912	0,692	0,572	0,915	0,901
Fibrinojen (uG/L)	r	0,486	-0,189	0,123	0,087	-0,070	-0,063	0,010
	p	0,012	0,354	0,550	0,671	0,732	0,758	0,961
Serum Amiloid A Düzeyi (U/L)	r	0,040	-0,147	0,126	0,092	-0,021	0,011	0,079
	p	0,847	0,474	0,538	0,654	0,920	0,958	0,700
Spot idrar Mikroalbumin/kreatinin	r	-0,158	-0,004	-0,041	0,137	0,195	0,368	0,312
	p	0,441	0,985	0,843	0,505	0,339	0,064	0,121
ALT (U/L)	r	-0,055	-0,286	-0,202	0,131	-0,108	0,159	0,029
	p	0,788	0,157	0,323	0,524	0,600	0,438	0,888
AST (U/L)	r	0,281	-0,363	-0,201	0,042	-0,310	0,350	0,201
	p	0,164	0,069	0,325	0,837	0,123	0,080	0,324
CK (U/L)	r	0,120	-0,409	-0,173	0,431	0,187	0,351	0,221
	p	0,561	0,038	0,398	0,028	0,361	0,079	0,277
LDH	r	0,178	-0,423	-0,295	0,341	0,046	0,536	0,315
	p	0,385	0,031	0,143	0,088	0,824	0,005	0,116
Hemoglobin (g/dl)	r	-0,132	0,127	-0,080	-0,020	0,101	-0,292	-0,329
	p	0,521	0,535	0,697	0,922	0,622	0,148	0,100
Lokosit (bin/ μ l)	r	0,276	-0,050	-0,148	-0,192	-0,320	0,174	0,073
	p	0,172	0,807	0,471	0,348	0,111	0,395	0,723
Platelet (bin/ μ l)	r	0,211	-0,191	-0,042	-0,016	-0,217	0,244	0,190
	p	0,300	0,350	0,839	0,937	0,286	0,230	0,352

Pearson Korelasyon Testi

Homozigot mutasyonu olan hasta grubunun mikroalbumin düzeylerinin 30'dan küçük ya da büyük olmasına göre EKG ölçüm düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Homozigot mutasyonu olan hasta grubunun (n=36) EKG parametrelerinin mikroalbumin düzeylerine göre karşılaştırılması

Homozigot	Mikro albümin				p
	<30 (n=32)		>30 (n=4)		
	ortalama±s.s.	ortanca (Min.-Mak.)	ortalama±s.s.	ortanca (Min.-Mak.)	
Kalp hızı(/dk)	90±19,54	90 (61-132)	79,33±10,07	78 (70-90)	0,347
Düzeltilmiş QT dispersiyon(ms)	67,91±19,55	70 (26-97)	58,67	60 (50-66)	0,292
Düzeltilmiş JT dispersiyon (ms)	67,33±16,28	70 (26-91)	70±12,49	74 (56-80)	0,914
QTc min	345,64±23,09	350 (299-388)	330,33±26,65	341 (300-350)	0,266
Qtc max	413,55±19,31	414 (372-447)	389±25,36	400 (360-407)	0,100
JTc min	274,52±38,26	265 (209-374)	250,67±15,01	250 (236-266)	0,242
JTc max	339,94±38,71	333 (240-414)	320,67±25,32	330 (292-340)	0,409
Mann Whitney U Testi					

Homozigot mutasyonu olan hasta grubunun SAA düzeylerinin 7'den küçük ya da büyük olmasına göre EKG ölçüm düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Homozigot mutasyonu olan hasta grubunun EKG (n=36) parametrelerinin SAA düzeylerine göre karşılaştırılması

Homozigot	SAA				p
	<7 (n=26)		>7 (n=10)		
	ortalama±s.s.	ortanca (Min.-Mak.)	ortalama±s.s.	ortanca (Min.-Mak.)	
Kalp hızı(/dk)	88,9±19,55	86 (61-132)	90±18,37	90 (64-111)	0,815
Düzeltilmiş QT dispersiyon(ms)	66,48±20,19	69 (26-97)	69,86±13,69	70 (50-94)	0,845
Düzeltilmiş JT dispersiyon(ms)	68±14,45	71 (30-90)	65,71±22,13	63 (26-91)	0,938
QTc min	346,83±22,29	350 (299-388)	334,14±26,82	350 (300-365)	0,325
QTc max	413,31±16,57	414 (377-444)	404±33,43	400 (360-447)	0,456
JTc min	273,62±35,36	277 (209-356)	268±47,69	256 (236-374)	0,236
JTc max	339,45±38,79	333 (240-414)	333,71±36,38	330 (292-400)	0,639

Mann Whitney U Testi

M694V Homozigot mutasyonu olan hasta grubunun SAA düzeylerinin 7'den küçük ya da büyük olmasına göre EKG ölçüm düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. M694V Homozigot hasta grubunun (n=26) EKG parametrelerinin SAA düzeylerine göre karşılaştırılması

M694V Homozigot	SAA U/L (n=36)				p
	<7 (n=19)		>7 (n=7)		
	ortalama±s.s.	ortanca (Min.-Mak.)	ortalama±s.s.	ortanca (Min.-Mak.)	
Kalp hızı(/dk)	92,85±18,95	91,5 (64-132)	93,33±17,65	95,5 (64-111)	0,744
Düzeltilmiş QT dispersiyon(ms)	68,75±19,71	74 (28-97)	73,17±11,53	71 (60-94)	0,836
Düzeltilmiş JT dispersiyon (ms)	69,75±13,38	71 (45-90)	63,33±23,24	61 (26-91)	0,790
QTc min	346,75±20,45	348,5 (314-388)	331,50±28,36	335,5 (300-365)	0,387
QTc max	415,5±14,03	414 (390-444)	404,67±36,57	404 (360-447)	0,614
JTc min	265,35±32,16	265 (209-330)	271±51,52	257 (236-374)	0,573
JTc max	335,1±33,81	330 (269-390)	334,33±39,81	331 (292-400)	0,976

Mann Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

AAA atakları %90 oranında 20 yaşından önce başlamaktadır (18,87,88). Ortalama başlangıç yaşı 3-9 yaş arası olup 1 yaşın altında semptom görülmesi çok nadirdir (23,30,88,89). Geç başlangıçlı semptomlar sıklıkla hafif şiddette hastalık ile uyumlu olup 8 yaşından sonra da ortaya çıkabilmektedir (64,90). AAA hastalığında cinsiyet farkının incelendiği çalışmalarda erkek ve kadın arasında hafif düzeyde sıklık farkı olup E/K oranı 1.2/1 'dir (23,91). Er ve ark 2015 yılında yaptığı bir çalışmada 137 AAA hastasının K/E oranı 1/1 olarak saptanmıştır (92). Onder ve ark'nın (2022) yaptığı 113 Türk hastanın dahil edildiği bir çalışmada, semptomların başlangıcı için ortalama yaş 6 (2.3-11.6) olup ortalama tanı yaşı 8.6 (± 4.6 yaş) saptanmıştır (91). AAA hastalığı her iki cinsiyette benzer sıklıkla ortaya çıkmakta olsa da bazı çalışmalarda, erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (93). Farag ve ark'nın (2022) yaptığı 100 hastanın dahil edildiği bir çalışmada da hastaların ortalama yaşı 10.4 olup hastalığın ortalama tanı yaşı 6.1 yaş olarak saptanmıştır (94). Barut ve ark'nın (2018) yaptığı 708 Türk hastanın dahil edildiği bir çalışmada ortalama semptom başlangıç yaşı 4.8 ± 3.4 yaş, ortalama tanı yaşı 7.3 ± 3.8 yaş olup cinsiyet farkı minimal düzeyde saptanmıştır (95). Er ve ark (2015) yaptığı çalışmada tanı yaşı ortalama 6.6 yıl, tanıda gecikme süresi ortalama 2 yıldır (92). Tunca ve ark (2005) tarafından erişkin hastaların da dahil edildiği 2838 AAA hastasının incelendiği en geniş kapsamlı Türkiye çalışmasında tanı yaşı ortalama 9.6 ± 8.5 yıl, tanıda gecikme ortalama 6.9 yıldır (23).

Çalışmamıza toplam 126 birey dahil edilmiş olup 63 hasta grubu 63 kontrol grubu olarak iki grupta incelenmişlerdir. Hasta grubun %60.32'si erkektir. Diğer çalışmalarla benzer şekilde E/K oranı 1.5 olarak saptanmıştır. Hasta grubunun semptomlarının başlangıcı 5.76 ± 4.43 yıl olup daha önceki yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Hastaların semptom başlangıcından sonra izlem süresi ortalama 6.41 ± 4.06 yıldır. Diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında bu çalışmada ortalama tanı yaşı daha düşük bulunmuş olup bu durum ailelerin daha bilinçli olması, hastalık semptomlarının yıllar içinde daha iyi anlaşılması, hastalık semptomlarının aileler tarafından daha hızlı fark edilmesi ile sağlık kuruluşuna ulaşmasının daha kolaylaşmasına bağlı olduğu düşünülebilir. Hastaların tanı sonrası kolşisin tedavisi başlangıcı ile ortalama kolşisin tedavi süresi 6.54 ± 3.82 yıldır. Hastalığın geç dönem komplikasyonlarının önlenmesi ve hastalığın kontrol altına alınabilmesi için tanı anında tedavi de başlanmaktadır.

Sözeri ve ark'nın (2011) AAA hastalarında uzun dönemde büyüme-gelişme geriliğini değerlendirdiği bir çalışmada, subklinik inflamasyonun AAA hastalarında GH/IGF-1 aksı üzerinde baskılayıcı olabileceği ve kolşisin tedavisinin büyüme üzerinde olumlu etkisinin olduğunu savunmuşlardır (96). Benzer şekilde Özçakar ve ark'nın (2012) yaptığı bir çalışmada, kolşisin tedavisinin AAA hastalarında inflamasyonu baskılayarak boy uzamasına katkısı olduğu gösterilmiştir (97,98). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun boy ve kilo ölçümleri yapılmış hasta grubun ortalama boyu 140,08±23,70 cm; ortalama vücut ağırlığı 39,59±20,74 kg olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç kolşisin tedavisinin erken dönemde başlanarak hastalık komplikasyonlarının gelişmeden hastalığın erken dönemde kontrol altına alındığını göstermektedir.

AAA hastalığında başlangıç semptomları ve sıklığı yaş, etnik kökene göre farklılık göstermektedir ancak çoğu çalışmada %90'dan fazla hastada abdominal semptomlar ve ateş atakları eşlik etmektedir (23). Padeh ve ark'nın derleme çalışmasında, AAA hastalığının en sık görülen semptomunun %90-93 oranında abdominal ağrı olduğu belirtilmiştir. Bunu tekrarlayan ateş atakları, %25-30 oranında artrit, %15-54 oranında göğüs ağrısı, daha nadir olarak da cilt bulguları, vaskülitler izlemektedir (63). Chetrit ve ark'nın (2009) yaptığı başka bir çalışmada da abdominal semptomların hastaların %90'ından fazlasında eşlik ettiği bunu takiben eklem bulgularının çoğu popülasyonda 2. en sık semptom olduğu belirtilmiştir. Buna karşın Ermeni ve Japon ırkında 2. en sık semptom plörittir (20). Tunca ve ark'nın (2005) Türk hasta popülasyonunda yaptığı çok merkezli bir çalışmada, peritonit sıklığı %93.7, ateş yüksekliği %92.5, artrit %47.4, plörit %31.2, miyalji %39.6, erizipel benzeri eritem cilt döküntüsü %20.9 oranında olduğu raporlanmıştır (23). Önder ve ark'nın (2022) yaptığı 113 Türk AAA hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada da abdominal ağrı %78, ateş yüksekliği %70, göğüs ağrısı %28, artrit %35 oranında görüldüğü saptanmıştır (91). Chetrit ve ark'nın (2009) yaptığı bir derlemede, Yahudi, Türk, Arap, Ermeni popülasyonunda klinik bulgular değerlendirilmiş ve 601 Türk hastanın hepsinde ateş yüksekliği, %93'ünde peritonit tablosu, %33'ünde plörit, %54'ünde artrit, %30'unda döküntü olduğu bildirilmiştir (20). Er ve ark yaptığı çalışmada ateş (%82,5) ve karın ağrısı (%72,5) en sık görülen bulgu olarak tespit edilmiş olup, oranlar Türkiye'nin genel verileri ile uyumlu bulunmuştur (92).

Çalışmamızda hastaların klinik bulguları incelendiğinde 63 hastanın 12'si hariç 51'inde (%80,9) tekrarlayan ateş yüksekliği görülmüştür. Hastaların 48'inde (%76,1) karın

ağrısı, 19’unda (%30,1) artrit, 5’inde (%7,9) göğüs ağrısı yakınması mevcuttur. En sık görülen iki semptom diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında benzerlik göstermektedir. Tekrarlayan ateş ve karın ağrısı birlikteliği ise 36 hastada (%57,1) görülmüş olup bunların 7’sinde (%11,1) beraberinde artrit, 2’sinde (% 3,17) beraberinde göğüs ağrısı da ateş yüksekliği ve karın ağrısına eşlik etmekteydi.

AAA hastalığında atak döneminde lökosit, CRP, ESH, Fibrinojen ve serum amiloid A gibi akut faz reaktanlarında artış görülmektedir ancak atak başlangıcının öngörülebileceği tek bir laboratuvar parametresi yoktur. Bu parametreler genellikle atak dışı dönemde normal düzeylere gerilemektedir (23). Genellikle hastalar tam kan sayımı, CRP, ESH ile kontrol edilmektedir. Tüm hastalara her yıl bir kontrolde idrarda mikroalbumin düzeyi bakılması ve SAA ‘nın <10 tutulması önerilmektedir (23). Çalışmamızda laboratuvar verileri incelendiğinde, hasta grubunun ortalama CRP değeri 11,24 mg/L; kontrol grubunun ortalama CRP değeri 2.7 mg/L olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark görülmüştür. Ortalama sedimentasyon değeri, hasta grubunda 14.6 mm/saat, kontrol grubunda 8 mm/saat olarak saptanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Fibrinojen değeri, 271 uG/L ölçülmüş olup referans aralığında saptanmıştır. Kontrol grubunun fibrinojen değerine önceki kayıtlardan ulaşamadığı için iki grup arasında bir karşılaştırma yapılamamıştır. AAA hastalığında daha önceki çalışmalarda da akut faz reaktanlarının atak döneminde ve atak dışı dönemde yüksek saptanabildiği gösterilmiş olup çalışmamız da bu yayınları desteklemektedir. Hasta grubunun hemoglobin ortalaması 13.6 olup AAA hastalığının kronik zemininde Çelkan ve ark’nın (2005) yaptığı bir çalışmada ortaya çıkan anemi tablosu çalışmamızda görülmemiştir (99). Hasta grubunda lökosit ve trombosit saptanmamış olup atak dışı dönemde kan tetkiklerinin alınması nedeniyle normal aralıkta saptandığı düşünülmektedir; ancak hasta grubunun ortalama trombosit değeri 330 bin/µl kontrol grubunun ortalama trombosit değeri 313 bin/µl olarak saptanmıştır. Trombosit lehine olmasa da iki grup arasında hasta grubunun lehine istatistiksel olarak anlamlı yükseklik görülmüştür. Kronik dönemde devam eden inflamasyonun bir göstergesi olarak CRP, Sedimentasyon, Fibrinojen, Lökosit, Trombosit, SAA değerindeki yükseklik beklenen bir durumdur. Çalışmamızda, hasta grubunda CRP, Sedimentasyon ve trombosit değerindeki yükseklik anlamlı bulunmuştur.

Artmış inflamasyon uzun dönemde kardiyak morbidite ile ilişkili olup miyokard tutulumu görülebilmektedir. Çalışmamızda hastaların serum amiloid A düzeyinin ortancası

3,5 olup normal aralıktadır. Ayrıca tüm hastalarımız düzenli olarak kolşisin tedavisi almaktaydı. Bu da hastalarımızda inflamasyonun kontrol altında olduğunu düşündürmüştür.

AAA hastalığı genetik ve çevresel faktörler sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalıktır (23,100). Günümüzde AAA hastalığı ile ilgili 310'dan fazla MEFV gen mutasyonu tanımlanmıştır. Çoğu mutasyon ekson 10 da yer almakta olup M694V, V726A, M680I, M694I en sık görülmektedir. Erken başlangıçlı, ciddi hastalık oluşturan, kolşisin direnci görülebilen, kronik inflamasyonun devamı nedeniyle amiloid birikimi ile sonuçlanan en ciddi mutasyon homozigot M694V mutasyonudur. E148Q mutasyonu daha nadir görülmekte olup daha hafif klinik tabloya yol açmaktadır (64). Genel Türk popülasyonunda MEFV mutasyonu taşıyıcılığı %20 oranındadır (95). Türk popülasyonunda yapılmış çalışmalarda da en sık M694V mutasyonu görülmektedir (1,23). Heterozigot mutasyonlar diğer varyantlar ile karşılaştırıldığında daha hafif klinik tablo oluşturmaktadır. Geç başlangıçlı, daha az ataklarla seyreden, kolşisin tedavisine iyi yanıt alınan, komplikasyonların daha nadir geliştiği heterozigot mutasyonlar da mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, AAA klinik tablosunun görüldüğü ancak mutasyon tanımlanamayan kolşisin tedavisine yanıt alınan vakalar da bildirilmiştir (1,23). Hastalığın ortaya çıkış yaşı, hastalığın ciddiyetinin mutasyon tipi ile ilişkisi daha önceki birçok vaka serisinde bildirilmiştir (99). Çalışmamızda, 63 AAA hasta grubunun %57'sinde homozigot, %42.8'inde birleşik heterozigot mutasyon saptanmıştır. Diğer çalışmalarda da olduğu gibi en sık %41.2 oranda M694V homozigot mutasyon saptanmıştır. Bunu takiben ikinci en sık mutasyon E148Q homozigot mutasyondur. Birleşik heterozigot mutasyonlar içinde en sık M694V/M680I heterozigot %14.2 oranında görülmüştür. En az bir alelde M694V mutasyonu bulunan hasta oranı ise % 82,5'tur.

Romatoid artrit, Sistemik Lupus Eritematosus gibi ciddi romatolojik hastalıklarda ventriküler disfonksiyona bağlı kardiyovasküler komplikasyonlar ve erken ölüm genel kabul görmüş bir durumdur. Bazı araştırmacılar bu durumun AAA hastalarında da olup olmadığını araştırmak üzere çeşitli çalışmalar yapmışlardır (101).

AAA hastalarında iskemik kalp hastalığının görülme sıklığı son yıllarda kolşisin tedavisinin etkin kullanılması ile birlikte genel popülasyon ile kıyaslandığında düşük olsa da aritmojenik riskin olabileceği çeşitli çalışmalar ile desteklenmektedir (5,102). Araştırmacılar

QTd, QTcd, JTd, JTcd gibi EKG parametrelerini hesaplayarak aritmojenik riski öngörmeye çalışmaktadır.

QT aralığı, düzeltilmiş QT (QTc) ve QTc dispersiyonu (QTcd), JT aralığı, düzeltilmiş JT (JTc), JT dispersiyonu (JTcd) son yıllarda ventriküler repolarizasyon belirteçleri olarak tek grupta toplanabilen, EKG üzerinde hesaplanarak ventriküler aritmilerin görünümünü tahmin etmek için kullanılan önemli parametrelerdir (102). Ailevi Akdeniz Ateşi nedeniyle takip edilen hastalarda da ventriküler aritmi riski araştırılırken ventriküler repolarizasyon belirteçleri kullanılmıştır. Akçay ve ark'nın (2009) yaptığı bir çalışmada AAA hastalarında QTc dispersiyon hesaplanmış hasta grubunda QTc dispersiyon 36 ms kontrol grubunda 20 ms saptanmış olup kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (5). Bu durumun aritmojenik potansiyeli ve repolarizasyon değişikliklerini gösterdiğini ifade etmişlerdir (5). Livneh ve ark'nın (2010) yaptığı, 32 erişkin yaşta AAA hastasının dahil edildiği çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında QTd, QTcd değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (103). Hastalar 6 ay süre ile takip edilmiş ve bu süreçte malign aritmiler gelişmemiştir. Nussinovitch ve ark (2012) yaptığı 22 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada da ek kardiyak problem veya hiperlipidemi eşlik etmeyen hasta ve kontrol grubu arasında QT, JT, QTd, JTd, QTcd, JTcd hesaplanmış, QTcd hasta grubunda 42 ms, kontrol grubunda QTcd 42,8 ms hesaplanmış, JTcd hasta grubunda 46 ms, kontrol grubunda 45,3 ms saptanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (103). AAA hastalarında kardiyak tutulum tartışmalı bir konudur. Akdoğan ve ark'nın (2006) yaptığı bir çalışmada AAA hastalarında EKO incelemelerinde intima media kalınlığında artış saptanmış ve bu durum ateroskleroz lehine yorumlanmıştır (102). Aynı zamanda bu hastalarda brakial arterde düşük akım potansiyeli ölçülmüş ve ateroskleroz lehine anormal endotel fonksiyonun olduğu raporlanmıştır. (100) Buna karşın Langevitz ve ark'nın (2001) 290 AAA hastasında yaptığı çalışmada, iskemik kalp hastalığı prevelansı genel popülasyon ile benzer bulunmuştur. (104) Nussinovitch ve ark'nın (2012) yaptığı başka bir çalışmada, amiloidoz gelişmiş 18 AAA hastasında QT, JT, QTd, JTd, QTcd, JTcd hesaplanmış ve QTcd hasta grubunda 40,6 ms ve kontrol grubunda 40,7 ms saptanmış, JTcd hasta grubunda 17,2 ms kontrol grubunda JTcd 18,2 ms hesaplanmış ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (8).

2020 yılında yapılan 87 çocuk hastanın ve aynı sayıda kontrol grubunun dahil edildiği başka bir çalışmada AAA tanısı olan çocuk hastalar ve kontrol grubu EKG

parametreleri açısından karşılaştırılmış ve hasta grubunda QTcd 53 ms, kontrol grubunda QTcd 39 ms bulunmuş ve hasta grupta QTcd anlamlı yüksek saptanmıştır (105). Tüm hastaların kolşisin tedavisi altında olması da kardiyoprotektif etki olarak düşünülebilir (103). Bu durum QTcd yüksek hesaplanan hastalarda kardiyak amiloid birikiminin öngörülelemeyeceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda 63 AAA hastası ve aynı sayıda kontrol grubunda kalp hızı, QTcmin, QTcmax, QTcd, JTcmin, JTcmax, JTcd hesaplanıp iki grup arasında karşılaştırılmış ve iki grup arasında yalnızca kalp hızı ve JTcd parametreleri için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. QTcd parametresinde anlamlı sonuç bulunmaması ancak JTcd yüksekliğinin çalışmamızda saptanması daha önce yapılan çalışmaları destekler niteliktedir. EKG üzerinde proaritmogenik gösterge olarak hesaplanan değerlerin manuel hesaplanması ve kişiden kişiye farklılık gösterebilmesi ve üst değer limitinin olmaması nedeniyle çalışmalar arasında farklılıklar olabilmektedir. AAA hastalığında tedavide kolşisin kullanımının son yıllarda erken dönemde başlanması ve amiloidoz komplikasyon gelişiminin büyük ölçüde bu tedavi ile önlenmesi göz önüne alındığında AAA hastalarının EKG parametrelerinin beklendiği düzeyde etkilenmediği düşünülmektedir. AAA hastalarının mutasyon tiplerine göre homozigot ve birleşik heterozigot grup olarak kalp hızı, QTcd, JTcd gibi EKG parametreleri açısından karşılaştırıldığında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu AAA hastalığının kalp ileti sistemi üzerine etkisinde mutasyon tipinin herhangi bir etkisinin olmadığını düşündürebilir. Ancak, bu konudaki farklı görüşler nedeniyle daha fazla hastanın olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Nussinovitch ve ark'nın (2012) yaptığı bir çalışmada, repolarizasyon anormalliklerini göstermede JTcd'nin QTcd'den daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (8). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yalnızca kalp hızı ve JTcd anlamlı yüksek saptanmıştır ve bu sonuç literatürü desteklemektedir. Daha şiddetli, erken yaşta, kolşisin direnci görülebilen ve kronik inflamasyonun devamı nedeniyle amiloid birikimi ile sonuçlanabilen en ciddi mutasyon homozigot M694V mutasyonu olarak genel kabul görmekte olduğu için hasta grubunda M694V homozigot mutasyonu olan hastalar ayrıca sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. M694V homozigot mutasyonu olan 26 hasta ile kontrol grubunun EKG parametreleri karşılaştırıldığında kalp hızı, JTcd hasta grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). En az bir allelde M694V mutasyonu taşıyan hastaların sağlıklı kontrol grubu ile EKG parametreleri karşılaştırılmış ve kalp hızı ve JTcd hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

AAA hastalarında laboratuvar bulguları ile EKG parametrelerinin ilişkisi incelendiğinde sadece sedimentasyon ile JTcmin arasında orta düzeyde negatif yönde korelasyon olduğu görülmüştür. M694V Homozigot mutasyonu olan hastaların EKG parametreleri ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde kalp hızı ile CRP değeri arasında, JTc min ile AST değeri arasında, JTc max ile LDH değeri arasında orta düzeyde, negatif yönde korelasyon olduğu görülmüştür. M694V Heterozigot mutasyonu olan hastaların EKG parametreleri ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde kalp hızı ile fibrinojen arasında, QTc min ile CK değeri arasında, JTc min ile LDH değeri arasında orta düzeyde, pozitif yönde korelasyon olduğu görülmüştür. Bu durum inflamasyon varlığında akut faz reaktanlarındaki yüksekliğin EKG parametrelerinin üzerinde etkisinin olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızın tek merkezli olması, küçük bir grupta yapılması nedeniyle ve çalışmaya AAA hastalığına yol açacak farklı mutasyon tiplerinin dahil edilmesi nedeniyle genel popülasyon hakkında genelleme yapmak zorlaşmaktadır. Tüm hastalar tanı anından itibaren düzenli kolşisin tedavisi almakta olup çalışmamızda tedavisiz hasta olmadığı için hastalığın doğal seyrinde gelişebilecek kardiyak komplikasyonlar değerlendirilmemiştir. Aynı zamanda EKG parametrelerinin hesaplanması yüksek oranda hesaplama algoritması ve hesaplayıcının tekniğine bağlı olduğu için farklı zamanlarda yapılmış ölçümler arasında da farklılık görülebilmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız AAA hastalarının atak dışı döneminde yapılmış kesitsel bir çalışmadır. Çalışmamızda, AAA hastalarında kronik inflamasyonun kalp ileti sistemindeki değişikliklere katkısı olup olmadığı incelenmiş olup bunu gösterebilecek tüm EKG parametreleri hesaplanmamıştır. Hesaplanan QTcd ve JTcd parametreleri kontrol grubu ile kıyaslandığında yalnızca kalp hızı ve JTcd değerlerinde istatistiksel anlamlı yükseklik saptanmıştır. Diğer çalışmaların da desteklediği sonuçlarımızın yapılacak daha uzun süreli, daha çok hasta sayısının dahil edildiği, çok merkezli çalışmalar ile tekrar karşılaştırılması gerektiğini savunmaktayız. Diğer çalışmalarda erişkin dönemde atriyal ve ventriküler aritmi riski belirteçlerinin hasta grupta artmış bulunması çocukluk yaş grubunda semptom vermese de kardiyak ileti sisteminde etkilenmenin başladığını düşündürmektedir. Ancak, kolşisin tedavisinin belirgin kardiyoprotektif etkisi ile EKG üzerinde belirgin değişikliklerin hastalığın erken döneminde saptanmadığını düşünmekteyiz. AAA

hastalarının takibi ve tedavisinde hastaların rutin kardiyolojik değerlendirmelerinin yapılması yararlı olacaktır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya hasta grubu olarak alınan Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı 63 çocuk hastanın 25'i (%39,68) kız, 38'i (%60,32) erkek ve ortalama yaşları $12,1 \pm 4,24$ yıl bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).
2. Hasta grubun AAA tanı yaşı ortalaması $5,76 \pm 4,43$ yıl, AAA tanısı ile izlem süresi ortalama $6,41 \pm 4,06$ yıldır. Yapılan geniş çaplı çalışmalarda da benzer tanı yaşı saptanmıştır.
3. Hasta ve kontrol grubunun CRP, ESH düzeyleri normal sınırlardadır. Ancak ataksız dönemde olmasına rağmen CRP ve ESH değerleri hasta grubunda diğer çalışmaları da destekler nitelikte anlamlı yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$).
4. AAA hasta grubu ile kontrol grubunun EKG parametreleri karşılaştırıldığında sadece kalp hızı, JTcd değerleri hasta grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$) Bu konuda yapılmış çalışmalar incelendiğinde proaritmogenik gösterge olarak daha iyi olduğu belirtilen JTcd yüksekliği bizim çalışmamızda da tespit edilmiştir.
5. AAA hastalarında genetik özelliklerin EKG bulgularına etkisi olup olmadığı incelendiğinde en az bir alelde M694V mutasyonu olan hastaların kalp hızı ve JTcd değerleri anlamlı yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$). Bu yükseklik benzer şekilde M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda da tespit edilmiştir.
6. AAA hastalarında laboratuvar bulguları ile EKG parametrelerinin ilişkisi incelendiğinde sadece sedimentasyon ile JTcmin arasında orta düzeyde negatif yönde korelasyon olduğu görülmüştür.
7. M694V Homozigot mutasyonu olan hastaların EKG parametreleri ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde kalp hızı ile CRP değeri arasında, JTc min ile AST değeri arasında, JTc max ile LDH değeri arasında orta düzeyde, negatif yönde korelasyon olduğu görülmüştür.
8. M694V Heterozigot mutasyonu olan hastaların EKG parametreleri ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde kalp hızı ile fibrinojen arasında, QTc min ile CK değeri arasında, JTc min ile LDH değeri arasında orta düzeyde, pozitif yönde korelasyon olduğu görülmüştür.
9. Diğer kan parametreleri, SAA ve spot idrar mikroalbumin düzeyleri ile EKG parametreleri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir.

10. Çalışmamız AAA hastalarında kalp iletisi sistemindeki bozulmanın EKG göstergesi kabul edilen JTcd'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuç AAA hastalarının çocukluk yaş döneminde semptom vermese de kardiyak iletisi sisteminde etkilenmenin başladığını düşündürmektedir. AAA hastalarının takibi ve tedavisinde hastaların rutin kardiyolojik değerlendirmelerinin yapılması yararlı olacaktır. Çalışmamızın AAA hastalarında proaritmogenik EKG parametrelerinin gösterilmesi ile ilgili yapılan az sayıda çalışmadan biri olması nedeniyle literatüre katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.



7. KAYNAKÇA

1. Tufan A., Lachmann H. Familial Mediterranean Fever from pathogenesis to treatment: a contemporary review, Turk J Med Sci, 50:1591-1610, 2020
2. Kucuk A., Gezer I., Ucar R., Karahan A. Familial Mediteranean Fever, Acta Medica 57(3): 97-104, 2014
3. Stajonov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory disease: genetics, pathogenesis and treatment. Curr Opin Rheumatol 17: 586-589, 2005
4. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, Connective tissue diseases and cardiac rhythm disorders: an overview. Autoimmun Rev 5:306-313, 2006
5. Akçay A., Acar G., Sayarlıoğlu M., Sokmen A., Kaya H., Ispiroğlu M., Koroğlu S., QT dispersion and transmural dispersion of repolarisation in patients with familial Mediterranean fever, Mod Rheumatology 19:550-555, 2009
6. Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, Cardiovascular autonomic dysfunction in familial Mediterranean fever. J Rheumatol 29:987-989, 2002
7. Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, Cardiovascular reactivity score for the assessment of dysautonomia in familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 24:147-152, 2004
8. Nussinovitch U., Nussinovitch N., Nussinovitch M., Volovitz B., Feld O., Ben-Zvi I., Livneh A., QT dispersion in amyloidosis due to familial Mediterranean fever, Rheumatol Int., 32:1945-1948, 2012
9. Janeway TC, Mosenthal H., Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. Trans Assoc Am Physicians 23:504-518, 1908
10. Siegal S., Benign paroxysmal peritonitis, Ann Intern Med, 13:1-22, 1945
11. Reimann HA. Periodic disease; a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. J Am Med Assoc.136(4):239-44, 1948
12. Abrevaya Marmaralı: Garip bir karın ağrısı sendromu. Türk Tıp Cem Mec. No:12, 1946.

13. Mamou H., Cattani R., La maladie periodique, Sem Hop Paris, 1062-1070, 1952
14. Heller H., Sohar E., Sherf L., familial Mediterranean fever., AMA Arch Intern Med, 102(1):50-71, 1958
15. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, Özcan R, Taş T, A new approach to the treatment of periodic fever. Med Bull Istanbul, 5:4449, 1972
16. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 21;287(25):1302, 1972
17. Pras E, Langewitz P, Livneh A, Zemer D, Migdal A, Padeh S, Genotype/phenotype correlation in familial Mediterranean fever (a preliminary report) Tel Aviv: Freund Publishing House;260-4, 1997
18. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever, Nat Genet, 17(1):25-31, 1997
19. Chetrit EB., Touitou I., Familial Mediterranean fever in the World, Arthritis and Rheumatism, 61:1447-1453, 2009
20. Chetrit EB, Levy M., Familial Mediterranean fever, The Lancet, 1998, 351:659-664
21. Kısacık B., Yıldırım B., Taşlıyurt T., Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. Rheumatol Int, 29:1307-1309, 2009
22. Onen F, Sumer H, Tunca M. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey Genome Analysis in Familial Autoinflammatory Diseases View project Aging and Rheumatic Diseases View project. Clin Exp Rheumatol. 22(34):31-4, 2004
23. Tunca M, Akar S., Onen F., Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine 84:1-11, 2005
24. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. Rheumatology (Oxford) 39(1):67-72, 2000

25. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 9(8); 634-637, 2001
26. Cobankara V., Balkarlı A., Ailesel Akdeniz ateşi, *Pam Med J*, 4:86-98, 2011
27. Yılmaz E., Ozen S., Balcı B., Mutation frequency of Familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in a Turkish population. *Eur J Hum Genet*, 9:553-555, 2001
28. Dundar M, Emirogullari EF, Kiraz A, Taheri S, Baskol M. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep*, 38(8):5065-9, 2011
29. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD, The SPRY domain of pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell Death Differ* 14(8):1457-66, 2007
30. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers, *Annals of the Rheumatic Diseases*. *Ann Rheum Dis*; 71:1599–605, 2012
31. Seven MB. Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı'nda Takip Edilen Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) Hastalarındaki Fenotip – Genotip İlişkisinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi,. Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2016.
32. Campbell L., Raheem I., Malemud C.J., Askari A.D., The Relationship between NALP3 and Autoinflammatory Syndromes. *International Journal of Molecular Science*., 17-725, 2016
33. Skendros P., Papagoras C., Mitroulis I., Ritis K., Autoinflammation: Lessons from the study of familial Mediterranean fever, *Journal of Autoimmunity*, 2019
34. Fonnesu C., et al., Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management, *Joint Bone Spine*, 76:227-233, 2009
35. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever--a review, *Genet Med*, 13(6):487-98, 2011

36. Lidar M., Yaqubov M., Zaks N., Ben-Horin S., Langevitz P., Livneh A., The prodrome a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever, *J. Rheumatology*, 33:1089-1092, 2006
37. Ben-Chetrit E., Yazıcı H., Familial Mediterranean fever: different faces around the World, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 121:18-22, 2019
38. Brydges S, Kastner DL., The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immun system., *Curr Top Microbiology Immunology*, 305:127-160, 2006
39. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel akdeniz ateşi ve diğer otoinflamatuvar hastalıklar. *Türk Pediatri Ars.*, 41:9-17, 2006
40. Topaloglu R, Ozaltın F, Yılmaz E, Ozen S, Balci B, Besbas N, Bakkaloglu A. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 64(5): 750-752, 2005
41. Tekin M, Yalçinkaya F, Tümer N, Cakar N, Koçak H. FMF and Acute Rheumatic Fever: A Pathogenetic Relationship? *Clin Rheumatol*, 18(6): 446- 449, 1999
42. Majeed HA, Al-Koudah AK, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arth Rheum*, 30:138-143, 2000
43. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 21:1708-1709, 1994
44. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of Familial Mediterranean Fever. *Am J Gastroenterol*, 98: 2594-2604, 2003
45. Aldemir B., FMF-Ailevi Akdeniz Ateşi, <http://www.drbulentaldemir.com/fmfailevi-akdeniz-atesi-aaa/> 2014
46. Michaelson I, Eliakim M, Ehrenfeld EN, Rachmilewitz M. Fundal changes resembling colloid bodies in recurrent polyserositis (periodic disease). *AMA Arch Ophthalmol.*, 62:1–4, 1959
47. Baghdassarian SA, Armenian HK, Khachadurian AK. Absence of ophthalmoscopic changes in familial paroxys- mal polyserositis. *Arch Ophthalmol.*, 88:607–608, 1972
48. Yazici H, Pazarli H. Eye involvement in a patient with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 9:644, 1982

49. Ozaltin F, Bakkaloglu A, Orhon M, Bilateral uveitis in a 7-year-old patient with familial Mediterranean fever: an extremely rare complication. *Clin Exp Rheumatol.*, 19:80–81, 2001
50. Scharf J, Meyer E, Zonis S. Episcleritis associated with familial Mediterranean fever. *Am J Ophthalmol*, 100: 337–339, 1985
51. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N, Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 24:323-7, 1997
52. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, Polyarteritis nodosa in patients with familial Mediterranean fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum* 30: 281- 287, 2001
53. Michaelson I, Eliakim M, Ehrenfeld EN, Rachmilewitz M. Fundal changes resembling colloid bodies in recurrent polyserositis (periodic disease). *AMA Arch Ophthalmol*, 62:1–4, 1959
54. Koklu S., Ozturk MA., Balcı M., Yuksel O., Ertenli I., Kiraz S., Interferon gama levels in familial Mediterranean fever, *Joint Bone Spine*, 72:38-40, 2005
55. Basar O., Oztürk MA., Koklu S., et al. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in familial Mediterrenean fever, *Joint Bone Spine*, 74:52-55, 2007
56. Livneh A., Langevitz P., Zemer D., Zaks N., Kees S., Lidar T., Migdal A., Padeh S., Pras M., Criteria fort he diagnosis of familial Mediterrenaen fever, *Arthritis Rheumatology*, 40:1879-1885, 1997
57. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*, 48:395-8, 2009
58. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 31:596-609, 2017
59. Gattorno M., Pelagatti MA., Meini A., ve ark Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheumatology*, 58:1516-1520, 2008

60. Van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med*, 5:87-98, 2005
61. Hashkes PJ., Spalding SJ., Glannini EH., Huang B., Johnson A., Park G., Rilonacept for colchicine-resistant or in tolerant Familial Mediterranean fever: a randomised trial, *Ann Inter Med*, 157:533-541, 2012
62. Ahmadi N, Brewer CC, Zalewski C, King KA, Butman JA, Plass N, Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiology manifestations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 145:295-302, 2011
63. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*, 135:98-101, 1999
64. Padeh S., Berkun Y., Familial Mediterranean Fever, *Curr Opin Rheumatology*, 28:523-529, 2016
65. Ben-Zvi I, Livneh A., Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy, *Rheumatology*, 7:105-112, 2011
66. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management./ *Front Immunol*,8:253, 2017
67. Van der Hilst JCh, Moutschen M, Messiaen PE, Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*, 10:75, 2016
68. Erken E, Erken E. Cardiac disease in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.*, 38:51-8, 2018
69. Nussinovitch N, Esev K, Lidar M, Nussinovitch U, Livneh A. Normal Heart Rate Variability in Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever Patients. *Isr Med Assoc J.*, 17:306-9, 2015
70. Kaplan O, Kurtoglu E, Nar G, Yasar E, Gozubuyuk G, Dogan C, Evaluation of Electrocardiographic T-peak to T-end Interval in Subjects with Increased Epicardial Fat Tissue Thickness. *Arq Bras Cardiol.*, 105:566-72, 2015

71. Nussinovitch N, Livneh A, Katz K, Nussinovitch M, Volovitz B, Lidar M, et al. P wave dispersion in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.*, 31:1591- 4, 2011
72. Arslan D, Oran B, Yazılıtaş F, Peru H, Cimen D, Vatansev H. P-wave duration and dispersion in children with uncomplicated familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol.*, 23:1166-71, 2013
73. Peru H, Altun B, Doğan M, Kara F, Elmaci AM, Oran B. The evaluation of carotid intima-media thickness in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*, 27:689-94, 2008
74. Sâri I, Arican O, Can G, Akdeniz B, Akar S, Birlik M.. Assessment of aortic stiffness and ventricular functions in familial Mediterranean fever. *Anadolu Kardiyol Derg.*, 8:271-8, 2008
75. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Hancock EW,; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation, Heart Rhythm Society. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 49:1109-27, 2007
76. Ahbap E, Sakaci T, Kara E, Sahutoglu T, Ozturk S, Basturk T, et al. Familial Mediterranean Fever is associated with abnormal ventricular repolarization indices. *Rev Med Chil*, 143:1560-8, 2015
77. Day CP., McComb JM., Campbell RWF., QT dispersion: an indication of arrhythmia in patients with long QT intervals, 63:342-344, 1990
78. Aksöyek S., Atalar E., Batur MK., Akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen ventriküler taşiaritmilerde QT dispersiyonu, *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.*, 24:88-92, 1996
79. Fak AS., Tezcan H., Oktay A., QT Dispersiyonu: İlginç bir araştırma konusu mu, Klinik değer taşıyan bir tanı yöntemi mi?, *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.*, 28:51-59, 2000

80. Behbahani S., Shahram F., Electrocardiogram and heart rate variability assessment in patients with common autoimmune diseases: a methodological review, *Türk Kardiyoloji Derneği*, 48:312-327, 2020
81. Çerşit S., Çerşit H., Impact of cardiac rehabilitation on ventricular repolarization indexes in patients with rheumatid arthritis, *Journal of Electrocardiology*, 51:787-791, 2018
82. Göldeli Ö., Ural D., Komsuoğlu B. Ve ark, Abnormal QTdispersion in Behçet's disease, *Interntional Journal of Cardiology*, 61:55-59, 1997
83. Moghadam EA., Hamzehlou L., Moazzami B., Mehri M., Ziaee V., Increased QT Interval Dispersion is Associated with Coronary Artery Involvement in Children with Kawasaki Disease, *Oman Medical Journal*, 35: 88-94, 2020
84. Shabestari A., Dalirrooyfard M., Mazloomzadeh S., Electrocardiographic Corrected QT Dispersion Value as a Predictor for Estimation of Neonatal Mortality in Pre-Term Neonates, *Acta Inform Med.*, 27:158-161, 2019
85. Akdeniz O., Yılmaz E., Çelik M., Özgün N., Cardiac evaluation in children with malnutrition, *Türk Pediatri Arşivi*, 54:157-165, 2019
86. Bazett, H.C. An Analysis of the Time-Relations of Electrocardiograms. *Heart*, 7:353-370, 1920
87. Sohar E. Gafni J., Pras M., Heller H., Familial Mediterranean Fever, *AMA Arch Intern Med*, 102:50-71, 1958
88. Barakat M., Karnik A., Majeed H., El-Sobki N., Fenech F., Familial Mediterranean Fever (recurrent hereditary poliserositis) in Arabs a study of 175 patients and review of the literature., *OJM: J Med* 60:837-847, 1986
89. Ozdoğan H., Uğurlu s., Familial Mediterranean Fever, *La Presse Medicale*, 48:61-76, 2019
90. Demirkaya E., Sağlam C. Turker T. Et al. Performance of different diagnostic criteria for familial Mediterranean fever in children with periodic fevers: results from a multicenter international registry. *J Rheumatol* 43: 154-160, 2016

91. Onder EN., Ozcan KE., Sahin FI., Gulleroglu KS., Baskin E. Comparison of diagnostic criteria for children with familial Mediterranean fever,, European Journal of Pediatrics, 181:1661-1667, 2022
92. Er E., Ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile takip edilen hastaların genotip, fenotip ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2015
93. Onen F., Familial Mediterranean Fever, Rheumatol Int, 26:489-496, 2006
94. Farag Y., Sayed S., Mostafa FA., Marzouk H., Mohamed RH., Sobhy R., Cardiac repolarization abnormalities in children with familial Mediterrean fever, Pediatric Rheumatology, 20:38, 2022
95. Barut K., Sahin S., et al., Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience, Rheumatology International, 38:67-74, 2018
96. Sözeri B, Yılmaz E, Mir S, Berdeli A. Effect of Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever on Growth Parameters. Turk J Rheumatol, 26: 1-6, 2011
97. Ozcakar ZB, Yuksel S, Ekim M, Yalçinkaya F. Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up. ClinRheumatol, 31:1267-1671, 2012
98. Ozcakar ZB, Kadioglu G, Siklar Z, Kavaz A, Nur Aksanal F, Berberoglu M, The effect of colchicine on physical growth in children with familia mediterranean fever. Eur Journal Ped, 169: 825-828, 2010
99. Celkan T, Celik M, Kasapcopur O, Ozkan A, Apak H, Ocak S, The anemia of Familial Mediterranean fever disease. Pediatric Hematology and Oncology 22: 657–665, 2005
100. Milhavet F., Cussiet L., Hoffman HM., Slim R., ElShanti H., The Infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. Hum Mutat, 29:803-808, 2008
101. Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. World J Clin Cases. 3:705-20, 2015

102. Akdogan A., Calguneri M., Yavuz B., Arslan EB., Kalyoncu U., Sahiner L., Karadag O., Are familial Mediterrenaen fever patients at increased risk for atherosclerosis. Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF, J Am Coll Cardiol, 48:2351-2353, 2006
103. Nussinovitch N., Livneh A. QT dispersion in uncomplicated familial Mediterranean fever, Clin Rheumatology, 29:1353-1356, 2010
104. Langevitz P., Livneh A., Neumann L., Buskila D., Shemer J., Amolsky D., Pras M., Prevelance of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever, Isr Med Assoc J, 3:9-12, 2001
105. Uğurlu B., Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı çocuklarda kalp ileti sistemindeki değişikliklerin değerlendirilmesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2020