

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA KARACİĞER VE
DALAĞIN SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serdar AKTI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Eda ALBAYRAK

TOKAT

2020

T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA KARACİĞER VE
DALAĞIN SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serdar AKTI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Eda ALBAYRAK

TOKAT

2020

BİLİMSEL ETİK SAYFASI

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Doç. Dr. Eda ALBAYRAK danışmanlığında hazırlamış olduğum " Erişkin Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Karaciğer Ve Dalağın Shear Wave Elastografi İle Değerlendirilmesi" adlı Tıpta Uzmanlık tezimin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

... / ... / ...



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Doc. Dr. Eda ALBAYRAK' a; uzmanlık eğitimim boyunca ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan Sayın Prof. Dr. Erkan GÖKÇE, Doç. Dr. Zekiye Ruken YÜKSEKKAYA ÇELİKYAY, Doç. Dr. Fatih ÇELİKYAY, Doç. Dr. Zafer Özmen, Doç. Dr. Fatma AKTAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Murat BEYHAN'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımcı, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan asistan arkadaşlarım Dr. Sevgi YILMAZ SAĞLAM, Dr. Meral Gizem AKBAŞ, Dr. M. Erkam ÇEKER, Dr. M. Furkan BATTAL, Dr. Vahit AYAN, Dr. Sakine SARMAN'a ve tüm radyoloji çalışanlarına teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyen değerli arkadaşlarım İlker GÜNEYSU, Gökhan YILMAZ, Hümeysra YILMAZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve çalışmalarım sırasında teknik bilgi ve deneyimini paylaşmaktan kaçınmayan sayın Engin KARAARSLAN'a teşekkürleri bir borç bilirim.

Eğitim hayatım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan sevgili eşim ve aileme sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Serdar AKTI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
I.GİRİŞ VE AMAÇ	1
II.GENEL BİLGİLER	2
2.1.TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.2.MEFV GENİ; MUTASYONLARI VE GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ	2
2.3.AMİLOİD GELİŞİMİ.....	6
2.4.ETİYOLOGİ	6
2.5.AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNDE KLİNİK BULGULAR	8
2.5.1. Ateş	9
2.5.2. Abdominal Bulgular.....	9
2.5.3. Eklem Bulguları	9
2.5.4. Torasik Bulgular.....	10
2.5.5. Cilt Bulguları.....	10
2.5.6. Diğer Bulgular.....	11
2.5.7.İLİŞKİLİ HASTALIKLAR	12
2.5.8.UZUN DÖNEM KOMPLİKASYONLARI	12
2.5.8.1. Sekonder (AA) amiloidoz	12
2.5.8.2. İnce Bağırsak Obstrüksiyonu	13

2.5.8.3.	İnfertilite.....	13
2.5.9.	AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNDE LABORATUVAR BULGULARI.....	14
2.5.10.	TANI.....	14
2.5.11.	AYIRICI TANI.....	17
2.5.11.1.	Peryodik Ateş Sendromları	17
2.5.11.2.	Abdominal Tutulumlu Sistemik Vaskülitler	18
2.5.11.3.	Sistemik Romatizmal Hastalıklar.....	18
2.5.11.4.	Enfeksiyon.....	18
2.5.11.5.	Malignansi.....	19
2.5.11.6.	Diğer Abdominal Ağrı Nedenleri.....	19
2.5.12.	TEDAVİ.....	19
2.5.12.1.	Kolşisin	19
2.5.12.2.	Anakinra.....	21
2.5.12.3.	Rilonasept.....	21
2.5.12.4.	Kanakinumab	21
2.5.13.	SONOELASTOGRAFİ	21
	Sonoelastografi teknikleri	23
III.	MATERYAL VE METOD	28
3.1.	AMAÇ VE HİPOTEZLER	28
3.2.	ETİK ONAY	28
3.3.	KATILIMCILAR.....	28
3.4.	YÖNTEM	29
3.5.	İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	31
IV.	BULGULAR	32
V.	TARTIŞMA	38
VI.	SONUÇ	42

ÖZET

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) en sık görülen otoinflamatuvar hastalık olup, Türkiye'nin de içinde bulunduğu, Doğu Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde önemli bir sağlık problemidir. Bu çalışmada erişkin AAA hastalarında karaciğer ve dalakta gelişebilecek olası doku sertlik değişikliklerinin shear wave elastografi (SWE) ile değerlendirilmesi ve klinik takipte ek avantaj sağlayan yardımcı bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal-metod: Çalışmaya 75 erişkin AAA hastası ve 73 erişkin gönüllü kontrol hastası dahil edilmiştir. Karaciğer ve dalağın net olarak görünebildiği interkostal aralıktan hastalara 2-D SWE yöntemiyle inceleme yapılmıştır. Karaciğer ve dalağın parankimal sertlik dereceleri stiffness değeri olarak kPa cinsinden ölçülmüştür. İki grup arasında karaciğer ve dalağın stiffness değerleri arasındaki farklılıklar incelenmiştir.

Bulgular: Karaciğer stiffness değeri (KSD) AAA'lı grupta istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur. Dalak stiffness değeri (DSD) ise AAA'lı grupta daha yüksek bulunmuş olup aradaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Sonuç: AAA'lı hastalarda karaciğer parankiminde meydana gelen stiffness artışı 2-D SWE yöntemi ile kantitatif olarak ortaya koyulabilir ve SWE bu amaçla AAA'lı hastaların takibinde yardımcı görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. Mevcut çalışmada elde edilen KSD ve DSD ölçümleri ilerideki çalışmalarda hem kontrol grubu hem de AAA için referans stiffness değerleri olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer, Dalak, Elastografi, AAA

ABSTRACT

Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common autoinflammatory diseases, including in Turkey, is a major health problem in countries bordering the eastern Mediterranean. The aim of this study was to evaluate possible tissue stiffness changes in the liver and spleen in adult FMF patients with shear wave elastography (SWE) and to evaluate its usability as an additional advantage in clinical follow-up.

Materials and Methods: Seventy five adult FMF patients and 73 adult healthy volunteers were included in the study. Patients were examined by 2-D SWE method through the intercostal space where the liver and spleen could be clearly seen. Parenchymal stiffness of the liver and spleen was measured in kPa as the stiffness value. The differences between the stiffness values of the liver and spleen between the two groups were examined.

Results: Liver stiffness value (LSV) was found to be statistically significantly higher in the group with FMF. Although the spleen stiffness value (SSV) was found higher in the group with FMF, the difference between the groups is not statistically significant.

Conclusions: In the future, the increase in stiffness in the liver parenchyma in patients with FMF can be quantitatively demonstrated by the 2-D SWE method, and SWE can be used as an auxiliary imaging method in the follow-up of patients with FMF for this purpose. The LSV and SSV measurements obtained in the current study can be used as reference stiffness values for both the control and FMF.

KISALTMALAR

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

IL-1 β : İnterlökın 1 β

ALT: Alanin Transaminaz

AST: Aspartat Transaminaz

CRP: C-Reaktif Protein

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

GTP: Guanozin Trifosfat

SWE: Shear Wave Elastografi

SE: Sonoelastografi

kPa: Kilopaskal

SAA: Serum Amiloid A

US: Ultrasonografi

SW: Shear Wave

ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse Imaging

TE: Transient Elastografi

Manyetik Rezonans görüntüleme (MR)

KSD: Karaciğer Stiffness Değeri

DSD: Dalak Stiffness Değeri Ölçümü

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TRAPS: TNF-ilişkili Peryodik Ateş Sendromu

SLE: Sistemik Lupus Eritematosus

MHC: Major Doku uyumluluk Kompleksi

MICA: MHC sınıf I zincir ilişkili gen A

MR: Manyetik Rezonans

HIDS: Hiper İmmünglobulin D Sendromu

PRR: Pyrin Tanıma Reseptörü

PFAPA: Aftöz Stomatit, Farenjit, ateş ile giden Peryodik Sendrom

CARD: Caspase Activation and Recruitment Domain

NRL: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain and Leucine-Rich Repeat-Containing Receptor

NRLP: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain and Leucine-Rich Repeat-Containing Receptor Protein

NOD: Nükleotid Oligomerizasyon Domain

PID: Pelvik İnflamatuvar Hastalık

ANA: Anti Nükleer Antikor

SSCP: Tek Zincir Uzunluk Polimorfizmi

RFLP: Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi

RA: Romatoid Artrit

ROI: Region Of Interest

BKİ: Beden Kitle İndeksi

IQR: Çeyrekler Açıklığı

MKD: Mavelonat Kinaz Eksikliği

EMG: Elektromyogram

CAPS: Cryopyrin İlişkili Peryodik Sendrom

HSP: Henoch Shonlein Purpura

ŞEKİLLER LİSTESİ

Resim 1: Karaciğer Stiffness Ölçümü

Resim 2: Dalak Stiffness Ölçümü

Resim 3: KSD ROC Eğrisi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Klinik Ugulamada Rutin Olarak Analizi Yapılan 14 MEFV Geni Sekans Varyantı.

Tablo 2: KSD, DSD ve Yaş Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Minimum ve Maksimum Değerlerinin Genel Dağılımı

Tablo 3: Cinsiyete Göre Katılımcı Sayıları, Kontrol ve AAA Grupları Arasında Karşılaştırma

Tablo 4: Kontrol ve AAA Gruplarında KSD, DSD ve Yaş Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 5: Cinsiyete Göre KSD ve DSD Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 6: KSD ROC Analizi

Tablo 7: KSD ve DSD Değerlerinin Yaş İle İlişkisi:

I. GİRİŞ VE AMAÇ

En sık görülen otoinflamatuvar hastalık olan ve ani başlayan ateş, artrit, göğüs ağrısı ve karın ağrısı ataklarıyla karakterize olan Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) esas olarak, Akdeniz çevresinde yaşayan etnik grupları (Yahudiler, Ermeniler, Türkler, Araplar) etkileyen ve dolayısıyla ülkemizde sık görülen bir sağlık problemidir (1). Rekürren poliserozit olarak da adlandırılan AAA da ataklara neden olan esas olay peritonit, plörit ve artrit gibi seröz inflamasyondur. AAA otozomal resesif kalıtılır. Pyrin proteinini kodlayan ve 16. Kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV geni çoğu vakada hastalıktan sorumlu tutulmaktadır. Pyrin proteininin, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı kemotaktik faktörlerin (C5a, IL-8 vb.) inhibitörü olarak görev yaptığı ve bu protein düzeyinin ve/veya fonksiyonunun yetersiz olduğu bireylerin kemotaktik faktörlerin baskılanmamasına bağlı olarak aşırı bir inflamatuvar uyarıya maruz kaldığı düşünülmektedir. Bu ataklar sırasında Serum Amiloid A (SAA) proteininin üretimi artar ve başlıca böbrekler olmak üzere sürrenal bezler, bağırsaklar, dalak, akciğer, karaciğer ve testislerde birikir. Amiloidozlu hastalarda en sık homozigot M694V mutasyonu saptanmış olsa da, bu mutasyon olsun olmasın tüm AAA hastalarının amiloidoz açısından risk altında olduğu sonucuna varılmıştır. Amiloidoz, AAA'nin en ciddi komplikasyonudur ve Türklerde hastalığın daha ağır seyrettiği ve amiloidoz gelişme riskinin daha yüksek olduğu çeşitli yayınlarda vurgulanmıştır (2-5).

Bu çalışmanın amacı ülkemizde sık görülen bir sağlık problemi olan AAA hastalığında karaciğer ve dalakta amiloid birikimi veya inflamasyona bağlı olarak gelişebilecek olası elastografik değişikliklerin saptanarak, klinik takipte ek avantaj sağlayan yardımcı bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ

AAA kendini sınırlayan ateş ve poliserözit ataklarıyla karakterize olan ve en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır. Esas olarak akdeniz kökenli insanları etkileyen ve tek genle kalıtılan en sık periyodik ateş sendromudur (6). Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap toplumları olmak üzere güçlü bir etnik dağılımı vardır (7). Bu günkü ismi ilk defa 1950’de Heller ve arkadaşları tarafından, hastalığın Akdeniz havzasında yaşayan insanlarda yüksek prevalansa sahip olması nedeniyle genetik orijinli olduğu düşüncesi ile verilmiştir (8). AAA tarihindeki iki önemli aşama; 1972’de kolşisinin tedaviye girmesi ve 1997’de bağımsız ve eş zamanlı çalışan iki ayrı çalışma grubu tarafından hastalıktan sorumlu MEFV geninin identifikasyonudur (9-11). Bazı çalışmalarda erkek cinsiyeti daha sık etkilediği vurgulanmışsa da (12), AAA her iki cinsiyeti eşit oranda etkiler (1).

AAA esas olarak Akdeniz çevresinde yaşayan insanları etkiliyor olsa da yirminci yüzyılda gerçekleşen göçler sebebiyle dünya genelinde de görülmektedir. En yüksek prevalansa 1/400-1/1000 ile Türkler sahiptir. Bunu Sefardik Yahudiler ve Ermeniler takip etmektedir (13). Moleküler ve genetik çalışmalardaki ilerlemelere ek olarak AAA prevalansındaki artış hastalığın patolojisinin ve tedavisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (14).

2.2. MEFV GENİ; MUTASYONLARI VE GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ

MEFV geni doğal immün sistemde önemli rolü olan ve interlekin-1’in kontrolsüz üretimine ve böylece egzajere immün cevaba neden olan inflamazomun bir komponenti olan mutant pyrin (marenostrin) proteinini kodlar.

Bazı kaynaklara göre AAA’in kalıtımı diğer tek genle kalıtılan Mendelian durumlarda olduğu gibi basit otozomal resesif bir kalıtım olmayıp AAA kalıtımı, penetransı ve patogenezi ile ilgili olarak daha kompleks bir resim ortaya koymuşsa da (15), AAA’nın sıklıkla otozomal resesif kalıtıldığı ve 16’ncı kromozomun kısa kolunda (16 pm 13.3) lokalize MEFV genindeki biallelik patojenik mutasyonları olan hastaları etkilediği düşünülmektedir (13, 16, 17).

MEFV gen mutasyonu 16. Kromozomun kısa kolunda lokalize olup 10 ekzon içerir. Genetik mutasyonların çoğu, Akdeniz havzasındaki vakaların %85 inden sorumlu olan 2. ve 10. ekzon kaynaklı mutasyonlardır. MEFV geni sekans varyantlarının sayısı bugüne kadar 375'e ulaşmıştır. (<https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=1>) (18). Mutasyonların büyük kısmı, klinik anlamı olmayan nadir mutasyonlardır ve genelde AAA'in yaygın olmadığı toplumlarda görülür. Dokuzu kesin patojenik, kalan 5'i ise önemi bilinmeyen olmak üzere 14 varyantın rutin olarak test edilmesi önerilmektedir (19) (Tablo 1). Temel 5 mutasyon, V726A, M694V, M694I, M680I, ve E148Q, Yahudi, Türk, Arap ve Ermenilerdeki tipik vakaların AAA mutasyonlarının yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır (11). Bunlardan M694V bu dört popülasyonda %20-65 ile ek sık görülen mutasyondur. Fakat bireylerin yaklaşık %10-20'si MEFV gen mutasyonu olmaksızın AAA tanısal kriterlerini taşımaktadır (20, 21).

Tablo 1: Klinik Ugulamada Rutin Olarak Analizi Yapılan 14 MEFV Geni Sekans Varyantı.

ekzonlar	1	2	3	4	5	6-8	9	10
Patojenik varyantlar		E167D						M694V*
		T267I						V726A*
								M680I*
								M694I*
								R761H
								A744S
								I692del
Önemi bilinmeyen	E148Q*		P369S		F479L		I591T	K695R
*En sık görülen mutasyonlar								

Heterozigot AAA hastalarında klinik fenotipin varlığı MEFV geninde tekli mutasyonun yaygın olduğunu ve AAA tanısı alan hastaların yaklaşık dörtte birinde bulunduğunu göstermektedir. Sadece bir MEFV gen mutasyonu taşıyan hastaların anlamlı bir bölümünde AAA'nın fenotipik olarak açığa çıktığı gösterilmiştir (10). Yalnızca bir tek mutasyon taşıyan AAA hastalarının varlığı, hastalığın otozomal dominant olarak da geçip geçmediği sorusunu gündeme getirmektedir (21, 22). Bazı kaynaklar M694V delesyonu veya H478Y ve T577N missense mutasyonları gibi spesifik mutasyonu olan hastalarda otozomal dominant bir geçiş tanımlamıştır (23-25). Dahası, AAA'nın düşük penetranslı baskın bir durum olarak düşünülebileceği sonucuna varılmıştır (24). İkinci bir mutant gen üzerinde çalışan Booty ve arkadaşları, klinik olarak AAA tanılı hastalarda, MEFV geninin yeniden dizilimi ile ikinci bir mutasyon üretememiş, klinik semptomların varlığı ve en yaygın görülen tek gen mutasyonunun saptanmasının AAA tanısı koymak ve kolşisin tedavisine başlamak için yeterli olacağını önermişlerdir (21).

Delesyon mutasyonu pyrin proteinin kodlanmasında ciddi defekt oluşturabilir ve AAA'nın tam ekspresyonuna yol açabilir. Ancak tek missense mutasyon taşıyan bireylerde AAA 'nın varlığına net bir açıklama getirilememiştir. Tek MEFV gen mutasyonu (heterozigot) taşıyan bireylerin yaklaşık %95'inin asemptomatik olması, hastalığın fenotipik ekspresyonunu etkileyen ek genetik ve çevresel modifiye edici faktörlerin varlığını düşündürmektedir (26) . Heterozigotluğun hastalık prevalansına katkısını tahmin etmek için istatistiksel bir yaklaşım kullanan bir çalışmada, 63 ailesel formdan kardeşlerde bir genotip karşılaştırması ve dört Akdeniz popülasyonundan 557 hastada bir genotip çalışması yapıldı (26). Bu çalışmalar, heterozigotluğun klasik Mendelian AAA'dan kendi başına sorumlu olmadığını, ancak MEFV mutasyonunu taşımayanlara kıyasla altı ila sekiz kat daha yüksek bir riskle AAA geliştirmek için bir risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir.

AAA hastalarında tüm MEFV geni boyunca mutasyonlar olabilse de hastalığın en şiddetli formuyla birlikte olan mutasyonlar (M694V ve M680I), proteinin C terminalinde B30.2/SPRY domain olarak bilinen bir motifi kodlayan 10. ekzonda toplanmıştır. Ekzon 2 de (örneğin E148Q), ve ekzon 3 de (P369S) bulunan genetik varyantlar genelde daha

az ciddi gidişle, hatta sadece ılımlı nonspesifik inflamatuvar manifestasyonlarla prezente olabilir. Mutasyonların çoğunun ekzon 2, 3 ve 4 te yoğunlaştığı Japonlarda hastalık hafif olma ve düşük doz kolşisinle rahatlıkla kontrol altına alınabilme eğilimindedir (27). En fazla bir patojenik MEFV mutasyonu olan bireylerde hastalık, biallelik patojenik varyantı olan hastalara kıyasla daha hafif seyir gösterme eğilimindedir (21).

Homozigot M694V hastalarda hastalık daha şiddetlidir ve bu hastalarda artrit, renal amiloidoz, erizipel benzeri cilt lezyonları, yüksek ateş, splenomegali, sık atak diğer MEFV mutasyonu olan hastalara göre daha yaygındır (28). Ayrıca bu hastalarda diğer genotiplere kıyasla, atakları önlemek için daha yüksek dozlarda kolşisin gereksinimi duyulmaktadır. M694V mutasyonu Kuzey Afrika Yahudilerinin büyük çoğunluğunu etkiler; bu hastaların daha sık atak geçirdikleri ve kolşisin öncesi dönemde amiloidoz sıklığının bu toplumda daha yüksek olduğu bilinmektedir (29). M694V mutasyonu frekansı nispeten daha düşük olan Askenazi Yahudilerinde hastalık şiddeti daha hafif olma eğiliminde olup amiloidoz prevalansı daha düşüktür. Araplarda homozigot M694V aleli olanlar M694I homozigot olanlara göre daha şiddetli hastalığa yakalanma eğilimindedirler (23).

E148Q mutasyonunun bir polimorfizm mi yoksa hastalığa neden olan sekans değişikliği olup olmadığı belirsizdir (30-33). E148Q mutasyonu penetransı düşürür ve E148q homozigot bireyler asemptomatiktir veya hastalığı hafif seyirli geçirebilirler. Bu mutasyona sahip hastalarda amiloidoz nadirdir (11).

İnkomplet penetrans ve ve AAA'nın değişen ekspresyonu, bu hastalığın ekspresyonunu etkileyebilecek diğer genetik faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir. Başka bir genin MEFV geninin klinik ekspresyonunu modüle edebileceğinin kanıtı, farklı klinik özelliklere sahip AAA hastaları arasında MHC sınıf I zincir ilişkili gen A'nın (MICA) farklı allellerinin ayrını olmuştur. Etkilenen 151 hastayı ve aile üyelerini beş ortak MICA aleli varlığı açısından değerlendiren bir çalışmada, A-9 aleli, M694V homozigotlarında erken hastalık başlangıcı ile güçlü bir şekilde ilişkiliyken, A-4 alelinin, AAA ataklarının sıklığı üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu izlenmiştir (34).

Ek modifiye edici proteinler arasındaki heterojenlik, aynı MEFV genotipleri olan hastalar arasındaki değişken fenotiplere de katkıda bulunabilir (35, 36). Bu durum, 127 aileden 137 Ermeni hastanın genotipini değerlendiren bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada, serum amiloid A1 (SAA1) alfa homozigot genotipinin varlığı, diğer SAA1 genotiplerine kıyasla yedi kat artmış renal amiloidoz riski ile ilişkilendirilmiştir (35).

2.3. AMİLOİD GELİŞİMİ

Sistemik sekonder amiloidoz (AA tipi amiloidoz) kronik inflamatuvar hastalıkların ve bazı kronik enfeksiyöz süreçlerin geç dönem ve ciddi bir komplikasyonudur. Romatoid artrit, ankilozan spondilit ve AAA gibi otoimmün patolojiler AA amiloidozun en önemli nedenleridir. AA amiloidozun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. AA amiloidoz gelişiminde bir akut faz proteini olan SAA (serum amyloidassociated protein) artışı en önemli etmendir. Uzun süren doku tahribatı ve inflamasyon SAA seviyelerinin yükselmesine yol açar. SAA-1 genotipine sahip olmak AA amiloidoz gelişiminde modifiye edici bir faktör olarak rol oynar. Mononükleer hücrelerce fagosit edilen SAA proteini bir takım striktürel değişimlere uğrar ve amiloid fibrillerine dönüşür. Ekstrasellüler alana birikimde matriks metalloproteinazları, glikozaminoglikanlar, serum amiloid-P gibi bazı ko-faktörler önemli rol oynarlar. Bu kofaktörler fibrilogenezi hızlandırmakta, fibril stabilizasyonunu sağlamakta, matriks proteinlerini bağlamakta, ya da oluşan fibrillerin metabolizmasını etkilemektedir (37, 38).

2.4. ETYOPATOGENEZ

Dolaşımdaki myeloid seri hücrelerinde, sinovyal fibroblastlarda ve dendritik hücrelerde eksprese olan MEFV geni 781 aminoasitlik pyrin proteinini kodlar (39). Pyrin, ekzojen patojenlere ve diğer zararlı ajanlara karşı birincil savunma oluşturan doğal bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynar (40). Esas rolü ve etki mekanizması Rho-GTPaz'lardaki değişiklikleri algılamak gibi görünmektedir (41). Ras homolog gen ailesinin bir üyesi olan Rho A peptidi GTP'azların ve diğer protein kinaz aktivitesinin kontrolünde önemlidir. GTPazlar ve protein kinazlar, pyrini içeren hücre içi proteinlerin fosforilasyonunda önemlidir. 14.3.3 adı verilen peptitler, fosforile proteinleri tanımlayabilen, yakalayan ve aktivitelerini bloke edebilen proteinlerdir (42).

Ayrıca pyrinin, mikrobik ürünleri doğrudan tanıyan çoğu memeli örüntü tanıma reseptöründen (PRR) farklı olarak, patojen virülans aktivitesini de saptadığı gösterilmiştir. Nozokomiyal diyare vakalarının çoğuna neden olan Clostridioides (eski adıyla Clostridium) difficile'nin önemli bir virülans faktörü olan sitotoksin TcdB6-8, bir CARD (ASC) peptidi ve procaspaz içeren apoptoz ile ilişkili speckle-like proteini toplayarak pyrin iltihabının toplanmasını tetikler; bu, enfeksiyonla mücadele eden enflamatuvar süreçten sorumludur (41, 43). Clostridium toksininin pyrin üzerindeki bu etkisine öncelikle Rho ve GTPazlar üzerindeki doğrudan etkisi aracılık eder. Clostridium toksinine maruz kalma sırasında Rho inaktive edilir; böylece GTPazlar pirin fosforilasyon hızlarını azaltır. Bu, daha sonra, çokça interlökin IL-1 ve IL-18'in üretilmesine ve salgılanmasına yol açan pyrin inflamazomunu birleştirmek için daha yüksek miktarda fosforlanmamış pyrini bırakarak 14.3.3 peptit tarafından pyrin yakalama oranını azaltır (44). Bu çalışmalar ve gözlemler, Pyrin'in Clostridium toksini veya diğer enfektif ajanlar tarafından indüklenen inflamasyondaki rolünü açıklar.

AAA ve MEFV mutasyonu olan hastalarda önemsiz bir tetikleyiciyi (örn. Duygusal stres) takiben mutasyona uğramış pyrin proteininin çok daha az bir kısmı fosforile olur. Böylece, daha aktif (fosforile edilmemiş) pyrin kalıntıları pyrin inflamazomunu oluşturabilir. Bu, MEFV genindeki mutasyonların, pirin proteininin fonksiyon kazancına neden olduğunu, böylece toksin veya enfektif bir ajan gibi harici bir provokasyona ihtiyaç duymadan hareket ettiğini gösterir. Bu sürecin sonucu, IL-1, IL-18 ile, kemotaksi ve nötrofili artıran ve AAA atağını indükleyen diğer inflamasyon aracılarının salgılanmasıdır (44).

AAA'dan sorumlu gen tanımlanmış olmasına rağmen, AAA'nın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (14). MEFV geni 781 aminoasitlik pyrin proteinini kodlar. Pryin proteini doğal bağışıklık sisteminde önemli bir role sahiptir ve interlökin-1 β üretimini düzenlemek için kaspaz-1 ve diğer inflamazom bileşenleri ile etkileşime girer. İnflamazomlar, hem doğal hem de edinsel bağışıklık sistemlerinde önemli bir rol oynayan multiprotein kompleksleridir (31). En önemli inflamazom NALP-3'tür. Cryopyrin olarak da bilinen NALP-3, AAA ve diğer otoinflamatuvar hastalıkların patogeneziinde yer alan interlökin-1 β 'nın sentezi için gereklidir (32). NOD-benzeri reseptör veya NLR ailesi ile

ilişkili sensör moleküllerden oluşmaktadır. Bu ailenin en kritik üyesi, birçok farklı uyaranlar sonucu aktive olan NLRP3'tür (33). Farklı inflamatuvar stimuluslara cevap olarak NLRP3 uyarıldığında IL-1 β 'nın klevajına ve aktivasyonuna neden olur. Pyrinin pro-kaspaz-1 aktivasyonunu baskılayarak NALP3 inflamazom aktivasyonunu ve IL-1 β üretimini etkilediği düşünülmektedir (32).

Pyrin mutasyonlarının çoğu, pyrinin pro-kaspaz-1'e direkt bağlanarak IL-1 β aktivasyonunu önleyeceği C-terminal B20.2 bölgesinde meydana elmektedir. Bu nedenle, mutant pyrine sahip olan AAA hastalarında pro-kaspaz-1 üzerinde azalmış bir inhibötör etki söz konusudur (32). AAA hastalığında pyrin mutasyonunun etkisinin fonksiyon kaybından dolayı mı veya bir fonksiyon artışından dolayı mı olduğu halen tartışmalıdır (21). Literatürde pyrinin hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar rollerinin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Pyrinin antiinflamatuvar rolü pro-kaspaz-1 aktivasyonunun ve IL-1 β üretiminin inhibisyonu şeklindedir. Proinflamatuvar rolü ise IL-1 β aktivasyonunda artış ile sonuçlanan bilinmeyen bir inflamazom bileşeni olduğu şeklindedir (34).

2.5. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNDE KLİNİK BULGULAR

AAA, sporadik ve çoğu durumda karın ve göğüs ağrısı ile kendini gösteren tekrarlayan ateş ve serozal inflamasyon ile karakterizedir. AAA'lı hastaların çoğu erken çocukluklarında ilk ataklarını yaşamaktadır. İlk atak, sırasıyla vakaların yüzde 65 ve 90'ında 10 ve 20 yaşından önce meydana gelir. Fakat nadiren ilk atak 50 yaşından sonra da ortaya çıkabilmektedir (12).

Ateş ve ağrının başlangıcı (bir veya daha fazla bölgede serosit nedeniyle) genellikle anidir ve başlangıçtan kısa bir süre sonra zirve yapar. Bazı hastalarda ataklarından önce basmakalıp bir prodrom vardır (45). Epizotlar bir ila üç gün sürer ve sonra kendiliğinden düzelir. Hastalar ataklar arasında asemptomatiktir. Atakların sıklığı, belirli bir hastada bile oldukça değişkendir. Epizotlar arasındaki aralıklar bir haftadan birkaç aya veya yıllara kadar düzensizdir. AAA hastaları genellikle tutarlı bir tetikleyici olayı tanımlayamazlar. Bununla birlikte, bazı hastalarda şiddetli egzersiz, duygusal stres, zaman zaman meydana gelen enfeksiyonlar, soğuğa maruz kalma, cerrahi ve menstrüasyon bir atak ile ilişkili bulunmuştur. Hamilelik sırasında, AAA seyri hastaların

yaklaşık üçte birinde kötüleşebilir, hastaların diğer üçte birinde iyileşebilir ve geri kalanında değişmeden kalabilir (46).

2.5.1. Ateş

Ateş, hastaların ortalama %90'ında görülür (47). Ateş, AAA'nın en sabit özelliklerinden biridir ve ataklar sırasında hemen hemen tüm vakalarda görülür. AAA hastalarının çoğunda, ateş 38 °C ila 40 °C arasında seyrederek, ancak hafif ataklara subfebril ateş (37 °C ila 38 °C) eşlik edebilir. Tipik olarak, ateşin süresi kısadır ve 12 saat ile üç gün arasında sürer. Ateş, özellikle küçük çocuklarda AAA'nın ilk ve tek semptomu olabilir. Kolşisinle tedavi edilen hastalarda akut atak ateşsiz olabilir (48).

2.5.2. Abdominal Bulgular

AAA'nın yaygın olduğu Orta Doğu popülasyonlarında, AAA hastalarının yüzde 95 kadarında epizodik karın ağrısı vardır (12). Avrupa ve Japonya'dan gelen hastalarda bu oran çok daha düşüktür (yüzde 80'den az) (49, 50). AAA hastalarında abdominal ataklar, akut abdomen kliniğine çok benzer ancak bunlarda semptomlar daima kendiliğinden geriler. Karın ağrısı ve hassasiyet başlangıçta lokalize olup daha sonra diffüz hale gelebilir veya diffüz olarak başlayabilir. Posterior periton tutulduğunda renal kolik ya da pelvik inflamatuvar hastalık (PID) ile karışabilir. AAA hastalarında abdominal ağrı, peritoneal tutulumla bağlı olabileceği gibi rekürren ve/veya gereksiz cerrahi sonrası oluşan adezyonlara da bağlı oluşabilir. Hastaların %30-40'ının appendektomi ya da kolesistektomi gibi gereksiz cerrahi geçirdikleri bildirilmiştir (51). Karın ağrısı nedeni peritoneal inflamasyon olduğundan defans, rebound hassasiyet, rijidite ve adinamik ileus gibi peritonit bulguları sıklıkla mevcuttur (52).

2.5.3. Eklem Bulguları

AAA hastalarının yaklaşık %75'i küçük travmalar veya uzun süreli yürüme gibi egzersizlerle tetiklenen eklem ağrısı atakları yaşar (51). Bazen hastalığın tek majör manifestasyonu olabilir (53). Juvenil romatoid artriti taklit edebilen non-eroziv artrit şeklindedir (53). Eklem atakları genellikle büyük eklemlerden birini (diz, ayak bileği, kalça) içeren monoartikülerdir. Nadir durumlarda, hastalar migratuar poliartrit ile başvururlar. Belirti ve semptomların kademeli olarak çözülmesi 24 ila 48 saat içinde zirve yaptıktan sonra ortaya çıkar. Sinovyal sıvı analizi tipik olarak sterildir (54). Jeneralize

eklem ağrısı, sekonder fibromyaljiye sekonderdir (55). Ateş eşlik eder, birkaç gün, en fazla bir ay sürer ve kendiliğinden düzelir. Vakaların çok az bir kısmında, üst ekstremit eklemleri ve temporomandibuler eklemler de tutulmaktadır (47). Sinovit genellikle eklem tahribatına yol açmadan tamamen çözülür. Bununla birlikte, ciddi şekilde uzamış vakalarda kalıcı deformite, fonksiyonel kısıtlılık, etkilenen eklem çevresinde osteoporoz ve aseptik nekroz ile sonuçlanabilir (56). Artrit bazen haftalarca, aylarca sürebilir veya daha kronik bir artrit formuna dönüşebilir (52).

2.5.4. Torasik Bulgular

Ağrılı AAA atakları, hastanın etnik kökenine bağlı olarak hastaların yüzde 33-84'ünde göğse lokalizedir (13). Ermeni AAA hastalarının diğer etnik gruplara göre daha yüksek pleuritik tutulumu sahip oldukları bildirilmektedir. Göğüs ağrısı, plevral inflamasyondan veya alt diyafragmatik inflamasyondan kaynaklanabilir. Plevral inflamasyon tipik olarak inspirasyon veya öksürük, şiddetlenen tek taraflı göğüs ağrısı olarak kendini gösterir. Hastalar genellikle küçük, geçici bir plevral efüzyona sahiptir. Epizotlar genellikle üç gün içinde düzelir, ancak bir haftaya kadar sürebilir. Pleuritli hastalarda eşlik eden perikardit de görülebilir (52).

2.5.5. Cilt Bulguları

AAA hastalarının yüzde 12 ila 40'ında erizipel benzeri bir cilt lezyonu bildirilmiştir (57). Lezyon tipik olarak 10 ila 35 cm² alanında, hassas, kabarık ve eritemli olup alt bacak, ayak bileği veya ayakta görülür. Lezyonlar ağrı veya hassasiyet olmadan geçici olarak sıcak olabilir. Erizipel benzeri cilt lezyonları çocuklarda AAA'nın ortaya çıkma özelliği olabilir ve enfeksiyöz bir erizipel veya selülit olarak yanlış teşhis edilebilir (58, 59). Ataklar sırasında miyalji ve erizipel benzeri cilt lezyonları olan çocuklarda ataksız aralıklar sırasında akut faz reaktanları ve subklinik inflamasyon riski artmıştır (60). İyileşme spontandır ve antibiyotik gerektirmez (52).

2.5.6. Diğer Bulgular

2.5.6.1. Efor Miyaljisi

Egzersize bağılı miyalji, AAA'nın tipik bir tezahürüdür. Genellikle hastalığı olan çocuklarda alt ekstremiteleri etkiler. Epizodik bir özelliği yoktur ve kolşisin tedavisi ile kontrol edilmez. Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlarla veya dinlenme ile düzelir (52).

2.5.6.2. Akut Perikardit

Semptomatik akut perikardit AAA hastalarının yüzde birinden daha azında görülür (8). Bir çalışmada perikardit sıklığı genel popülasyona göre 11 kat daha fazla bulunmuştur Bununla birlikte, AAA'da bile akut perikardit hala nadir bir olaydır (61). Böyle bir atağın uzunluğu herhangi bir tipik AAA atağına benzer. Genellikle, tekrarlayan AAA perikardit atakları konstriktif perikardite yol açmaz (52).

2.5.6.3. Akut Skrotum

AAA'lı çocuklarda akut skrotum, çoğunlukla tek taraflı ağrılı ve şişmiş skrotum ile karakterizedir. Ameliyat bulguları normal testis ve epididim ile kalın ve hiperemik tunika vaginalis göstermektedir. Akut skrotum testis torsiyonundan ayırt edilmelidir ve cerrahi müdahale gerektirmez. Orşit nedeniyle akut skrotal şişme ve hassasiyet AAA'nın nadir bir manifestasyonudur (57, 62).

2.5.6.4. Uzamış Febril Miyalji

AAA hastaları sekiz haftaya kadar sürebilen febril miyalji nöbetleri ile başvurabilirler. Febril miyalji genellikle alt ekstremiteleri tutar, ancak bazı durumlarda daha yaygın olabilir (63). Ateşli miyaljisi olan hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır ancak serum kreatini kinaz seviyeleri ve elektromiyogram (EMG) normaldir. Uzamış febril miyalji, şiddetli AAA seyri ve M694V homozigot mutasyonu ile ilişkilidir. Etiyoloji açık olmasa da, ateşli miyalji AAA'nın vaskülitik bir manifestasyonu kabul edilir. Bununla birlikte, bu hastalardan alınan kas biyopsilerinde vaskülit gösterilememiştir (64).

2.5.6.5. *Baş Ağrısı ve Aseptik Menenjit*

Baş ağrısı akut AAA ataklarına eşlik edebilir ve genellikle hafiftir. Tekrarlayan aseptik menenjit şeklinde daha şiddetli bir baş ağrısı tipi de bildirilmiştir, ancak bu klinik özelliğin AAA'nın bir parçası olup olmadığı hala belirsizdir (65).

2.5.6.6. *Rash ve Oral Ülserler*

Avrupa ve Japon hastalarda deri döküntüsü ve oral ülser bildirilmiştir (49, 66). Bunlar AAA'nın tipik özellikleri değildir ve yanlış AAA tanısı alan diğer otoenflamatuar hastalıkları (tümör nekroz faktörü [TNF] reseptör-1 ile ilişkili periyodik sendrom [TRAPS], cryopyrin ile ilişkili periyodik sendrom [CAPS] ve mevalonat kinaz eksikliği [MKD]) olan bireylerde de bulunabilir. Çok nadiren, atipik AAA vakalarında deri döküntüsü görülebilir (50).

2.5.7. İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

İmmünoglobulin A vaskülit (IgAV; Henoch-Schönlein purpura [HSP]), klasik poliarterit nodoza, ankilozan spondilit ve Behçet sendromu gibi sistemik granülomatöz olmayan vaskülitler, AAA hastalarında daha yüksek insidansa sahiptir (67, 68). Bununla birlikte, AAA hastalarında meydana gelen IgAV (HSP) veya poliarterit nodoza gibi hastalıkların aslında AAA'nın nadir belirtileri olma olasılığı da önerilmiştir. Bu vakaların çoğunda, hastalar MEFV geninde en az bir M694V mutasyonu taşırlar (69).

2.5.8. UZUN DÖNEM KOMPLİKASYONLARI

2.5.8.1. Sekonder (AA) amiloidoz

Progresif sekonder (AA) amiloidoz, ailesel Akdeniz ateşi (AAA) olan hastalarda önemli bir mortalite nedenidir (69). Nadiren, hastalar AAA'nın ilk ve tek belirtisi olarak renal amiloidoz ile başvurabilirler (70). Renal amiloidozlu hastalar asemptomatik proteinüri veya klinik olarak belirgin nefrotik sendrom ile başvurabilir ve kademeli olarak son dönem böbrek hastalığı ve progresif nefropati geliştirebilir. Son dönem böbrek yetmezliği, proteinüri başlangıcından 2 ila 13 yıl sonra gelişir (12). Amiloid birikimi dalak, karaciğer ve gastrointestinal sistemde ve daha sonra kalp, tiroid ve testislerde de ortaya çıkabilir. Gastrointestinal sistem amiloidozu olan hastalar genellikle ishal ve malabsorpsiyon ile başvururlar (52).

Bazı hastalarda AAA ataklarının şiddeti veya sıklığı ile amiloidoz derecesi arasında zayıf bir korelasyon vardır. Amiloid birikiminin sadece tekrarlayan sistemik inflamasyonun yan ürünlerinden mi kaynaklandığı veya altta yatan genetik defektin bir katkısının olup olmadığı belirsizdir. Kolşisin öncesi dönemde, 40 yaş ve üstü AAA hastalarında, hastaların yüzde 60-75'inde amiloidoz insidansı bildirilmiştir (71). Amiloidoz insidansı, düzenli kolşisin kullanımı ile önemli ölçüde azalmıştır. Bununla birlikte, özellikle hastalığın yaygın olduğu ve kolşisine erişimin sınırlı olduğu toplumlarda amiloidoz komplikasyonları hala bir sorundur (72). Türkiye'de yapılan iki büyük popülasyon temelli çalışmada amiloidoz sıklıkları yüzde 12,9 (1) ve yüzde 8,6 olarak bildirilmiştir (73). AAA hastalarında amiloidoz gelişimi için ek önemli risk faktörleri şunlardır: erkek cinsiyet, menşe ülke (Doğu Akdeniz'den gelen hastalar için daha yüksek risk mevcuttur) ve AA amiloidoz yönünden pozitif aile öyküsü (74).

MEFV geninin iki en sık mutasyonu olan V726A ve M694V'nin fenotipik ifadelerinin analizi, amiloidoz ve şiddetli artritin M694V mutasyonunda çok daha sık görüldüğünü göstermiştir (11, 75). Diğer modifiye edici proteinler de dahil edilmiştir. Amiloidozu olmayan hastalarda tip 1 serum amiloid A proteininin beta ve gama alellerine sahip olma olasılığı daha yüksektir, bu da bu alellerin koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (75). Alfa aleli taşımak amiloidoz gelişimi için üç ila dört kat daha yüksek bir riskle ilişkilidir (52).

2.5.8.2. İnce Bağırsak Obstrüksiyonu

Tekrarlayan peritonit atakları adezyonlara ve ince bağırsak obstrüksiyonuna neden olabilir (76). AAA ataklarını kontrol eden kolşisin peritoneal adezyonların gelişmesini önlemede de etkilidir (77).

2.5.8.3. İnfertilite

Kolşisin öncesi dönemde, pelvik adezyonlar ve fallop tüpünün tıkanması kadın hastalarda mekanik infertiliteye yol açmıştır. Erkeklerde doğurganlık, testiküler amiloidozdan kaynaklanan azospermi veya sperm penetrasyonundaki bozulma nedeniyle azalabilir (52).

2.5.9. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNDE LABORATUVAR BULGULARI

Akut AAA ataklarına, sistemik inflamasyonun serum belirteçlerinin yükselmesi eşlik eder. Yaygın laboratuvar bulguları arasında, nötrofil hakimiyetinde lökositozun yanı sıra eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA) proteini ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının seviyesinde artış bulunur. Serum homosistein ve lipoprotein (a) konsantrasyonları, ataksız dönemlerde AAA'lı bireylerde sıklıkla artar. Ataklar arasında başka bir nedenle açıklanamayan proteinüri varlığı renal amiloidozu düşündürür. Bununla birlikte, kolşisin ile tedavi edilen proteinüri olan AAA hastaları amiloidoz dışındaki nedenler açısından değerlendirilmelidir (52).

2.5.10. TANI

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının tanısında karakteristik klinik özellikler, aile öyküsü, kolşisine cevap ve moleküler tarama önemli rol oynar. Atak sırasında sedimantasyon, C-reaktif protein, fibrinojen, haptoglobülin, C3, C4 gibi akut faz reaktanlarının artışı da klinik tablo ile birlikte Ailevi Akdeniz Ateşi tanısını koymaya yardımcı unsurlardır (47).

Tipik vakaların tanısı için en yaygın kabul görmüş kriterler Tel HaShomer kriterleridir.

Tel HaShomer tanı kriterleri majör kriterler ve minör kriterler olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır.

Tel-HaShomer major kriterleri:

- 1- Peritonit, sinovit veya plörit ile ilişkili tekrarlayan febril ataklar,
- 2-Predispoze hastalık olmadan amiloidoz tip AA,
- 3-Günlük kolşisin tedavisine anlamlı yanıt,

Tell-Hashomer minör kriterleri:

- 1-Tekrarlayan ateş atakları,

2-Erizipel benzeri eritem,

3-Birinci derece akrabalarda Ailevi Akdeniz Ateşi öyküsü.

Hastada 2 majör veya I majör ve 2 minör kriterin mevcut olması durumunda kesin tanı, 1 majör ve I minör kriterin bulunmasında ise muhtemel tanı koyulur ve hastanın kolşisine cevap verip vermemesine göre kesin tanıya gidilir (47).

Livneh ve ark. kolşisinin minör bir bulgu olarak yer aldığı ve Tel-HaShomer kriterlerine göre basitleştirilmiş ve daha kapsamlı bir tanı kriter seti oluşturmuşlardır. Livneh ve ark. 'mn önerdiği AAA tanı kriterleri, majör kriterler, minör kriterler ve destekleyici kriterlerden oluşmaktadır.

Livneh ve ark. 'mn majör AAA kriterleri (tipik ataklar) :

1-Yaygın peritonit,

2-Plörit (tek taraflı) veya perikardit,

3-Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği),

4-Yalnız ateş,

5-İnkomplet abdominal ataklar.

Serözite bağlı ağrı olması, aynı tipte 3'ten fazla kez tekrarlaması, ateşin eşlik etmesi (rektal ölçümde 38 °C veya daha fazla) ve kısa süreli olması (12 saat ile 3 gün arasında) durumlarının birlikteliği tipik atak olarak tanımlanır. İnkomplet ataklar ise subfebril ateş, atak süresinin tipik atak süresinden daha uzun veya daha kısa olması, abdominal atak sırasında peritoneal bulguların olmaması, lokalize abdominal ağrılarının bulunması ve tipik eklemlerden başka eklemleri tutan artrit olması şeklindedir.

Livneh ve ark. 'nın minör AAA kriterleri (inkomplet ataklar):

1-İnkomplet göğüs atakları,

2-İnkomplet artrit atakları,

3-Egzesizle bacak ağrısı,

4-Kolşisine iyi cevap.

Livneh ve ark. 'mn destekleyici AAA kriterleri:

1-Ailede AAA öyküsü,

2-Etnik köken,

3-Atakların 20 yaşından önce başlaması,

4-Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi,

5-Atakların kendiliğinden geçmesi,

6-Ataklar arası semptom olmaması,

7-Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri,

8-Gereksiz laparotomi veya appendektomi hikayesi,

9-Akraba evliliği.

Livneh ve ark. 'mn öne sürdüğü tanı kriterlerine göre;

≥1 major kriter

≥2 minor kriter

1 minor + 5 destekleyici kriter

1 minor kriter + ilk 5 destekleyici kriterden en az dördü

Seçeneklerinin birisinin varlığında kesin tanı konulur (78).

AAA genetik tanısında tek zincir konformasyon polimorfizmi (SSCP), restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP), revers-hibridizasyon esasına dayalı testler (Strip testler) veya doğrudan dizi analizi gibi yöntemlerden herhangi biri kullanılabilir. Klinik tam kesinse, genetik tanı ne olursa olsun, tanı değişmemekte ve tedaviye devam edilmektedir. Genetik tanı özellikle klinik tanının şüpheli olduğu durumlarda önemlidir. Aile taramalarında asemptomatik bireylerde mutasyon saptanması düşük penetrasyonlu bir mutasyona veya preklinal safhada olan bir hastanın erken saptanmasına bağlı olabilir. Bazı araştırmacılar klinik herhangi bir belirti olmasa da kötü prognozu gösteren M694V mutasyonuna sahip hastaların tedavi edilmesini önerirler (47).

2.5.11. AYIRICI TANI

2.5.11.1. Peryodik Ateş Sendromları

Ailesel Akdeniz ateşi AAA diğer kalıtsal periyodik ateş sendromlarından ayırt edilmelidir, çünkü hepsi periyodik veya epizodik ateşlerin ortak bulgusunu paylaşır. Bununla birlikte, periyodik ateş sendromlarının her birine AAA'dan farklı bir dizi klinik özellik eşlik eder. Diğer periyodik ateş sendromları aftöz stomatit, farenjit ve adenit ile seyreden periyodik ateş (PFAPA); tümör nekroz faktörü (TNF) reseptörü-1 ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS); hiperimmunoglobulin D sendromu (HIDS) veya mevalonat kinaz eksikliği (MKD); ve cryopyrin ile ilişkili periyodik sendromlar (CAPS)dır. PFAPA, adından da anlaşılacağı gibi, aftöz ülserasyonlar, farenjit ve lenfadenopati ile başvuran hastalarda AAA'dan farklıdır. Ek olarak, ataklar periyodiktir ve her üç veya dört haftada bir ortaya çıkar ve üç ila yedi gün sürer. TRAPS hastalarında ateşli ataklara fokal migratuar miyalji ve döküntünün yanı sıra tipik olarak konjonktivit ve periorbital ödem eşlik eder. TRAPS atakları genellikle 7 ila 21 gün sürer. MKD hastalarında genellikle yüksek immünglobulin D seviyelerinde farenjit, ağrılı servikal lenfadenopati, karın ağrısı ve kusma veya ishal görülür. Dahası, MKD'de atak süresi genellikle üç ila yedi gün arasındadır. CAPS, ürtikeryal döküntülerin ve bazen nörolojik tutulumun epizodik

ateşlere eşlik ettiği bir sendrom ailesini temsil eder. CAPS'teki atak süresi genellikle daha kısadır ve bir ila iki gün sürer.

2.5.11.2. Abdominal Tutulumlu Sistemik Vaskülitler

Poliarteritis nodoza, immünoglobulin A vaskülit (IgAV; Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve Behçet sendromu gibi birçok vaskülit şiddetli karın ağrısı ile seryredebilir. Bununla birlikte, bu vaskülitler, kütanöz küçük damar vaskülit ve glomerülonefrit gibi bulgularla multiorgan sistem tutulumu varlığı ile AAA'den ayırt edilebilir. Ayrıca, bu hastalıklarda alevlenme bir ila üç gün sürmez ve kendiliğinden gerilemez.

2.5.11.3. Sistemik Romatizmal Hastalıklar

Ateş, serosit ve artrit sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi diğer sistemik romatizmal hastalıkların baskın belirtileri olabilir. AAA'den farklı olarak, SLE hastalarında antinükleer antikorlar (ANA) ile birlikte olası hipo-komplemanemi, glomerülonefrit ve sitopeni vardır. RA genellikle AAA'den, ellerin ve ayakların küçük eklemlerinin simetrik bir poliartrit paterni ve bazen de pozitif bir romatoid faktör ve / veya antisiklik sitriline peptit antikor varlığı ile ayırt edilebilir. Palindromik romatizma AAA açısından endemik ülkelerde tanınan bir ikileme neden olabilir, çünkü her iki klinik durum da tekrarlayan artrit ve ateş ataklarına sahiptir. AAA'nin ekstraartiküler özelliklerinin varlığı ve genetik test kesin tanının konulmasına yardımcı olabilir.

2.5.11.4. Enfeksiyon

Bazı enfeksiyonlar AAA'yi taklit edebilir, ancak genellikle kan kültürleri ve / veya serolojik analizlerle AAA'den ayırt edilebilir. Subakut veya kronik enfeksiyonlara neden olabilecek organizmalar AAA'yi taklit etme olasılığı en yüksek organizmalardır. Borrelia cinsinin spiroketlerinin neden olduğu rekürren ateş, tekrarlayan ateş ataklarına neden olan bir eklem bacaklı enfeksiyonudur. İnsan parvovirüs B19 da grip benzeri semptomlara ve artraljilere veya artrite neden olabilir.

2.5.11.5. Malignansi

Tekrarlayan ateş lenfoma, lösemi veya miyelodisplastik sendromlar gibi malignitelerin de baskın manifestasyonu olabilir. Bununla birlikte, B ve T hücrelerinin monoklonal artışı (immünofenotipleme ile değerlendirildiği gibi), monositoz veya makrositoz bu maligniteleri AAA'den ayırt edebilir. Lenfoma hastalarında tipik olarak splenomegali, lenfadenopati veya artmış laktat dehidrojenaz seviyeleri gibi ek bulgular bulunur.

2.5.11.6. Diğer Abdominal Ağrı Nedenleri

Apandisit, kolesistit, pankreatit ve ince bağırsak tıkanıklığı gibi diğer nedenler AAA ile ilişkili karın ağrısını taklit edebilir. Tekrarlayan karın ağrısı nöbetleri ile ilişkili genetik bozukluklar arasında akut intermitan porfiri, kalıtsal anjiyoödem ve genetik geçişli hipertrigliseridemi bulunur. AAA'den farklı olarak, bu durumlar genellikle epizodik ateş ve artrit ile ortaya çıkmaz.

2.5.12. TEDAVİ

AAA tedavisinin temel amacı inflamasyonu baskılamak, amiloid gelişimini engellemek ve etkilenen bireylerin hayat kalitesini artırmaktır. Kolşisin, Özkan ve Goldfinger tarafından 1972 de tanımlandığından beri AAA' nın ana tedavisi olarak kullanılmaya devam etmektedir (9).

2.5.12.1. Kolşisin

Kolşisin bir alkaloid olup etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Temelde tubulin monomerlerine bağlanarak mikrotübül uzamasına engel olur (79). Ayrıca AAA hastalarında pyrin inflamazomunu suprese ederek IL1-β'nın aktivasyonuna engel olmaktadır (44). Böylece atakların tekrarlamasını önlemekte ve uzun vadede de subklinik inflamasyonu baskılayarak; en ciddi komplikasyon olan amiloidoz gelişimine engel olmaktadır.

AAA tedavisinde 5 yaş altı 0.5 mg/gün, 5-10 yaş arası 0.5-1 mg/gün, 10 yaş üstü ve erişkinde 1-1.5 mg/gün dozunda kullanılması tavsiye edilmektedir. Eğer atak sıklığında bir artma olur ve veya ataksız dönemde de akut faz reaktanlarında yükseklik tespit edilirse doz erişkinlerde 3 mg/gün, çocuklarda ise 2 mg/gün'e çıkarılabilir (80, 81).

Kolşisinin en sık gözlenen yan etkisi; diyare, abdominal rahatsızlık hissi ve mide bulantısıdır (82). İntolere hastalarda doz azaltılıp yavaş yavaş artırılarak etkili doza ulaşılmaya çalışılır.

Kolşisinin metabolizması karaciğerde olmakta ve safra yolları ve böbreklerden atılmaktadır (83). Karaciğer fonksiyon testlerinde artış da sık görülen bir yan etki olup üst limitin iki katına çıktığında doz ayarlaması gerekmektedir (84). Kreatinin klirensi de yakından takip edilmelidir. GFR seviyeleri 25ml/dk altına düştüğünde kolşisin birikimine neden olmakta ve toksisite gelişmektedir (85).

Diğer bir ciddi yan etki ise myopati olup; genellikle toksisite durumunda karşımıza çıkmaktadır. AST ve ALT'nin yanında Kreatinin Kinaz enzimi de düzenli kontrol edilmelidir (84). Terapötik dozlarda nadiren lökopeni, trombositopeni ve çok nadir olarak da aplastik anemi gözlenebilir (82).

Tüm hastalar arasında yaklaşık olarak %60'ında kolşisin tedavisine tam yanıt, %20- 30'u kısmi yanıt verir; %5-10'u ise hiç yanıt vermez (72). Tedavinin başarısında asıl konu tedaviye uyumdur.

Ataksız dönemde CRP ve SAA yüksekliği subklinik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmekte, bu durum kolşisine yetersiz yanıt olduğunu ve amiloidoz gelişim riskinin hala devam ettiğini göstermektedir (86, 87).

Ek olarak kolşisin egzersiz ilişkili bacak ağrısı, uzamış myozit ve artrit, vaskülit ve daha önce gelişmiş amiloidoz gibi durumlarda etkili değildir. Bu hasta gruplarında farklı tedavi alternatiflerine ihtiyaç duyulmaktadır. İnterferon alfa, azatiopürin, metotreksat, talidomid, anti-TNF ajanlar ve IL-1b antagonistleri tavsiye edilen ilaçlar arasındadır. IL-1'in patogenezdaki önemli rolü anlaşıldıktan sonra IL-1 inhibisyonu bütün tedavi seçenekleri arasında en umut verici tedavi yöntemi haline gelmiştir. Burda en önemli husus kolşisin tedavisinin asla kesilmemesi gerektiğidir.

Şu an halihazırda anakinra, rilonasept ve kanakinumab olmak üzere üç adet IL-1 antagonisti AAA tedavisinde kullanılmaktadır.

2.5.12.2. Anakinra

Anakinra; rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir. Yarı ömrü 4-6 saat olup; 100 mg/gün dozunda subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Etkinliği bir çok çalışmayla gösterilmiştir. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları en yaygın ve tedaviyi sonlandırmaya neden olan yan etkisidir (88).

2.5.12.3. Rilonasept

Rilonasept IL-1 sinyal yolağını bloke eden bir insan IL1-b reseptör füzyon proteinidir. Yarı ömrü 6.3-8.6 gün olup haftalık dozlar şeklinde enjekte edilir (89). Enjeksiyon yeri reaksiyonları en yaygın yan etkisidir.

2.5.12.4. Kanakinumab

Kanakinumab monoklonal IL-1b antagonistidir. 21-28 günlük yarı ömrü ile en uzun yarı ömürlü IL-1 antagonisti ajan olup 150-300mg dozunda her 4-8 haftada bir subkutan yolla uygulanır (90). İyi tolere edilmektedir.

Hastaları, kronik inflamasyondan kaynaklanabilecek komplikasyonlar yönünden değerlendirmek önemlidir. Örneğin; sık atak geçiren hastalarda hayat kalitesi oldukça düşer ve depresyon izlenebilir. Tedavi edilmemiş hastalarda kontrol altına alınamamış inflamasyona bağlı splenomegali, büyüme geriliği, kemik yoğunluğunda azalma, prematür ateroskleroz ve en sonunda amiloidoz gelişebilir (91). Hastalar ayrıca tedavinin etkinliği, uygun ilaç dozu, olası ilaç yan etkileri, tedavi uyumu açısından da değerlendirilmelidir.

2.5.13. SONOELASTOGRAFİ

Son yıllarda, dokuların içyapısını ortaya koymaya yönelik görüntüleme yöntemleri geliştirilmekte ve bu yöntemlerin kullanımı giderek artmaktadır. Bu yöntemler ile dokuların farklı uyaranlara verdikleri yanıtlar değerlendirilebilmektedir. Elastografi de bu yöntemlerden biridir. Elastografinin temel prensibi fizik muayene yöntemlerinden biri olan palpasyonun temel ilkelerine benzerdir. Elastografi dokunun uygulanan bir kuvvete yanıtını ve böylelikle elastikiyetini ve sertliğini ölçen bir görüntüleme yöntemidir (92). Ucuz ve kolay uygulanabilir olması, kısa zamanda

yapılabilmesi ve X ışınları içermemesi nedeniyle ultrasonografi (US) ile birlikte sonoelastografi (SE) şeklinde kullanılmaktadır. US ile elastografinin birlikte kullanılması için US cihazlarına yazılım ve mekanik aksam eklenmelidir. Krouskop ve ark. SE'nin dokuları görüntülemeye kullanılabileceğini ilk kez 1987 yılında belirtmişlerdir (92). SE'de dokuların uygulanan dış kuvvete bağlı olarak deformasyonu ve yer değişimi ile birlikte kuvvet ortadan kalktıktan sonra eski haline dönme süreci izlenebilir. Dokulardan gelen sinyallerle elde edilen görüntülere elastogram denir. Dış kuvvet uygulanan dokuda ve çevresinde oluşan değişiklikler SE ile ölçülerek incelenen dokuların elastikiyetini temsil eden kantitatif elastografi değerleri elde edilebilir (93).

Literatürde SE konusunda sık kullanılan kavramlar şöyle sıralanabilir (94):

- Strain: 'Gerinim' olarak adlandırılabilir ve dışarıdan uygulanan kuvvet sonucu dokunun aksiyel plandaki hareketini ifade eder.
- Stiffness: Dokunun sertliğini, dış kuvvete karşı pozisyonunu ve şeklini koruyabilme gücünü belirtir.
- Shear wave (SW): Dilimizde 'kayma dalgası' olarak ifade edilebilir. Akustik radyasyon kuvveti ile uyarılan dokuda uygulanan kuvvete dik planda dokunun lateraline doğru hareket eden dalgalardır.
- Shear Wave Elastografi (SWE): Dokularda oluşan shear dalgalarının hızlarının ölçüldüğü bu yöntemde dokuların elastisitesi kantitatif olarak değerlendirilebilir.
- Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI): Akustik radyasyon kuvveti impulsu ile dokuların uyarıldığı bir yöntem olup ortaya çıkan kayma dalgalarının hızı ölçülür.
- Transient Elastografi (TE): Dokuları titreşimlerle uyatarak oluşan kayma dalgalarının hızını ölçen bir tekniktir. Daha çok karaciğer patolojilerinde kullanılır.

SE'nin ilk olarak kullanılmaya başlandığı yıllarda dokulara el ile kuvvet uygulanmış ve dokuların bu kuvvete verdikleri yanıt ölçülmüştür. Bu nedenle ilk dönemlerde SE yalnızca yüzeysel dokulara yapılabilmektedir. Zamanla kuvvetin uygulanış

biçimi ve doku yanıtının ölçülmesi konusunda gelişmeler olmuştur. Böylelikle SE abdominal organlarda da kullanılmaya başlanmıştır. En sık karaciğer olmak üzere böbrek, pankreas, dalak, uterus ve prostat SE'nin diğer kullanım alanları olmuştur (93).

Sonoelastografi teknikleri

SE'de dokuya bir dış kuvvet uygulanır ve bunun sonucu olarak dokuda yer değişimi ve deformasyon oluşur. Dokunun bu kuvvete verdiği yanıtın ve dokunun çevresinde oluşan değişikliklerin ölçülmesi SE'nin temelidir. Kullanılan kuvvet manuel olarak operatör eli ve eksternal mekanik cihazla, fizyolojik hareketle ya da doğrudan US probundan çıkan akustik dalgalar ile elde edilebilir. Dokuların kuvvete verdiği yanıt dokuların elastikiyetlerine ve sertliklerine göre değişir. Elastogramların oluşturulmasında elde edilen dokuların elastisite verilerinin Young modülüne göre dağılımı kullanılır (95). Dış kuvvet ile uyarılan dokunun dikey plandaki iç geriliminin sonografik olarak gösterilmesinde Young modülü kullanılır. Elastogramlar çoğunlukla renkli olmakla birlikte gri skalada ya da her ikisinin kombinasyonu şeklinde de gerçek zamanlı olarak izlenebilir. Dokuların strain değerlerinin karşılaştırıldığı yarı kantitatif yöntemler (strain elastografi) ve SWE, ARFI ve TE gibi shear dalgası yayılım hızı ölçümünün yapılabildiği yöntemler geliştirilmiştir. Bu sayede SE sadece görsel değerlendirme yapılabilen bir tetkik olmaktan çıkmıştır. SWE ise doku sertliğinin yine shear dalgası hızını ölçerek kilo Pascal (kPa) ya da metre/saniye (m/s) ile ifade edildiği kantitatif bir yöntemdir (93).

SE teknikleri işlem sırasında kullanılan kuvvete ve sinyal elde etme biçimine göre değişir. Kullanılan kuvvete göre yarı-statik ve dinamik olarak sınıflandırılır. Yarı- statik yöntemlerde dokular prob ile mekanik olarak uyarılır. Dinamik SE tekniklerinde ise doku probdan çıkan akustik dalgalarla uyarılır. Her iki yöntemde de dokuların dış uyarana verdikleri yanıt farklı yöntemlerle ölçülür. Genel olarak SE teknikleri strain elastografi, SWE, ARFI ve TE olarak sınıflandırılır. Bunlardan strain elastografi yarı- statik, diğerleri ise dinamik SE yöntemleridir (93).

2.5.13.1. Yarı statik yöntemler

Strain elastografi

Strain elastografi yarı-kantitatif ve yarı-statik bir SE yöntemi olup bu teknikte incelenen dokuya proba kompresyon yapılır. Bu kuvvete yanıt olarak ortaya çıkan doku yer değişimi ve deformasyonu görüntülenir. Kuvvet uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra dokunun lokalizasyonu belirlenerek dokunun hareketi hesaplanır. Dokunun uygulanan kuvvet yönünde kontrakte ya da ekspanse olması 'strain' olarak ifade edilir. Uygulanan kuvvet US probu ile vücut yüzeyine bası (kompresyon) ve geri çekme (dekompresyon) şeklinde olur. Uygulanan kompresyon ve dekompresyon dalgaları US cihazı monitöründe sinüzoidal dalga şeklinde izlenebilir. Gerçek zamanlı görüntüleme ile kompresyon ve dekompresyon sırasındaki doku hareketi de B-mod ve renkli elastogram olarak ayrı iki pencerede izlenebilir. Dekompresyon dalgası fazı dokuya uygulanan kompresyon sonrası dokunun eski haline dönme sürecidir ve dokunun uygulanan kuvvete verdiği yanıtı gösterir. Bu fazda yapılan ölçümlerin dokunun elastisite özelliklerini kompresyon fazına göre daha iyi yansıttığı düşünülmektedir. Bu nedenle strain değeri ölçülürken monitörde izlenen dekompresyon dalgasından ölçüm yapılması önerilir (95).

Strain elastografide dokuların fizyolojik hareketlerden (kalp atımı gibi) kaynaklanan internal kuvvetlere verdiği yanıt da ölçülebilir (95). Dokulara uygulanan kuvvet dıştan mekanik aletler yardımı ya da serbest el tekniği ile prob basısı yapılarak uygulanabilir. Serbest elle yapılan elastografi tekniğinde elde edilen veriler gözlemci içi ve gözlemciler arası değerlerin anlamlı farklılık göstermediğini ortaya koymuştur (96).

Strain değeri dokunun yer değişimini ve deforme olma derecesini temsil eder. Strain elastografide kompresyon öncesi incelenen alandan gelen ekolar analiz edilir ve görüntüyü oluşturan radyofrekans sinyalleri depolanır. Kompresyondan sonra da bu işlem yapılır. Bu iki durumda elde edilen sinyaller karşılaştırılarak aradaki fark belirlenir. Probdan uzaklığa bağlı olarak görüntüdeki her noktanın yer değişim değişikliklerinin hızı dijital veri şeklinde kaydedilir. Dokuların kompresyon ve dekompresyon fazında oluşan bu yer değişim hız değerleri strain değeri olarak adlandırılır ve elastogramda gösterilir (97). Dokunun dış kuvvete bağlı deformasyonu ve yer değişimi dokunun sertliği ile ters orantılıdır. Sert dokular bir bütün halinde dekomprese edilebildiğinden yumuşak dokulara

göre daha az deforme olurlar ve daha az yer değiştirirler. Bu nedenle sert dokuların strain değerleri düşüktür. Yumuşak dokular bir sünger gibi komprese edildiğinden proba yakın alanlar uzak olanlardan daha fazla yer değişimine uğrarlar. Sert dokuların içeriği yumuşak dokulara göre daha homojen olduğundan uygulanan kuvvete homojen bir yanıt oluşur. Strain elastografide dokular strain özelliklerine göre renkli ya da gri skala görüntülerde kodlanırlar. Genellikle sert dokular mavi renkle, yumuşak dokular kırmızı renkle, ara sertlikteki dokularsa yeşil renkle kodlanırlar (93).

Strain oranı incelenen dokunun çevresindeki strain değerlerinin incelenen dokunun strain değerlerine oranıdır. İncelenecek olan alana, o alanı temsil edecek büyüklükte bir inceleme alanı [region of interest (ROI)] yerleştirilir. Bu alan ile aynı hizada olan referans dokudan ROI ile ölçüm yapılarak referans ROI'nin ilk ROI'ye oranı elde edilir. Sert dokuların çevre dokulara göre daha az komprese edilebilmesi ve daha az deforme olması nedeni ile strain oranları genellikle yüksektir. Strain oranı farklı lezyonların elastisitetlerinin karşılaştırılmasında da kullanılmaktadır (93).

Strain elastografide görüntü kalitesini etkileyen parametreler prob bası hızı ve kuvveti ile pencere genişliğidir. Dokuların elastisitesini daha iyi değerlendirmek için prob ile hedef arası <3-4 cm olmalı, karaciğer gibi homojen bir organ incelenmeli ve elastisitesi değerlendirilecek alan ile prob arasında büyük venler gibi bası dalgalarını absorbe edecek yapı bulunmamalıdır (93). Görüntü gürültüsünü azaltmak için palpasyon hızı dikkatli seçilmeli ve elastografi pencerelerinin boyutları incelenen alanı lokalize olacak şekilde belirlenmelidir. Prob hareketi tek yönlü olacak şekilde dikkatli yapılmalı ve prob basısı olabildiğince eşit aralıklı olmalıdır. Yavaş prob basısı hızlı basıya göre daha kaliteli görüntü sağlamaktadır. Doyley ve ark. saniyede 0.5 bası, Havre ve ark. saniyede 1.3-2 bası ile en iyi verileri elde etmişlerdir (96, 98).

2.5.13.2. *Dinamik Yöntemler*

Dinamik SE yöntemleri kuvvetin uygulanma biçimi ve dokuda oluşan yanıtı ölçme şekli ile yarı statik SE yöntemlerinden farklılık gösterirler. Dokuların akustik impulsar ya da titreşim dalgaları ile kuvvete maruz bırakılması ve dokulara uygulanan bu kuvvet sonucu oluşan SW hızlarının ölçülmesi dinamik SE'nin temelini oluşturur. Shear dalgaları mekanik dalgalar olup US dalgalarına benzer özelliktedirler. Yumuşak

dokularda yayılım gösterirler. Shear dalgaları kompresyon düzlemine dik olarak laterale doğru, aksiyel düzlemde hareket ederler. Bu hareket suyun titreşimi ile oluşan dalgaların hareketine benzer. Bu sırada dokunun aşağı- yukarı olan hareketi sonografik dalgalarla saptanır ve böylelikle shear dalgalarının hızı ölçülebilir. Shear dalgalarının hızları (1-10 m/s) sonografik dalgalarından (1540 m/s) düşüktür ve yayılım için elastik bir ortama ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle shear dalgaları dokular tarafından hızla zayıflatılırlar ve düşük viskoziteli sıvılarda yayılım göstermezler. SE’de shear dalgaları US dalgaları ile oluşturulur ve hızları yine US ile ölçülür. SW hızlarının ölçümü ile dokular kalitatif olarak siyah- beyaz ya da renkli haritada görsel olarak değerlendirilebilir. Farklı dokularda oluşan SW hızları karşılaştırılarak dokular birbirinden ayırt edilebilir (99).

Shear Wave Ultrasonografi

SWE ile incelenen derinlikteki dokuya odaklanmış olarak akustik dalgalar gönderilir ve dokuda oluşan shear dalgalarının yayılım hızı ölçülür. Shear dalgalarının ilerleyişinin saptanması US görüntülerinin çok hızlı (saniyede 20000 görüntü) bir şekilde işlenmesi ile sağlanır. Böylelikle veriler birkaç milisaniyede elde edilir. İki ya da üç boyutlu görüntüler elde edilebilir (100).

SWE gerçek zamanlı bir SE yöntemidir (101). Elastogramlarda renkli görüntüler ROI’deki her piksel için SW hızı (m/s) ya da elastisiteyi (kPa) gösterir. Renk skalası genellikle 0 kPa (koyu mavi) ile +180 kPa (kırmızı) arasında değişir. Koyu ve açık mavi renk yumuşak elastisiteyi, yeşil ve turuncu renk ara elastisiteyi, kırmızı renk ise sert elastisiteyi ifade etmektedir. Sinyalsiz (signal void) alanlar basit kistleri ya da yoğun kollojen içeren sert kitleleri ifade eder. Çok sert dokularda SW dalgaları yayılamaz (97).

Dokuda SW hızı lezyon sertliğinin karekökü ile orantılıdır (Young modülü). Dokunun elastisitesi $E = \rho c^2$ formülü ile ölçülür. Bu formülde E doku elastisitesini, ρ doku dansitesini (kg/m³), c ise SW hızını (m/s) ifade eder (100). SW hızı ‘m/s’ [Young modülünde çevrilerek = 3(SW hızı)² kPa] ile ifade edilir (102).

Sağlıklı insanlarda karaciğer Young’s modulus normal değerleri 4,4 ila 5,5 kPa arasında değişmektedir (103-108). KSD ölçümleri genellikle sağlıklı erkeklerde sağlıklı kadınlara oranla daha yüksek olup (103, 104, 108) yaş ve BKİ’den etkilenmez (105, 106, 108).

Gıda alımı, yemek sonrası yaklaşık 120 ila 180 dk boyunca ölçüm, değerleri fibrozisten bağımsız bir şekilde artırır (109-111). Dahası, yemek sonrası 30 ila 120 dakika boyunca, median IQR değerlerini de önemli ölçüde artırmaktadır (112). Bu durum fibrozis evresinin yanlış yorumlanmasına, hatta açlık değerleri normal olan bireylerde yanlış evrelendirilmesine sebep olabilir. Yemek sonrası yaklaşık 180 dk sonra değerlerin düştüğüne dair bildiriler mevcuttur (109).

Egzersiz KSD değerlerini artırdığı için ölçüm, en az 10 ila 20 dakikalık dinlenme sonrası gerçekleştirilmelidir (113).

Kronik karaciğer hastalığında 2-D SWE'nin erken karaciğer fibrozisini göstermede tanısal değeri yüksektir (114-116). ROC analizinde EAA değeri fibrozis evresi F2 den büyük olan hastalar için tipik olarak $>0,75$ dir. Fibrozis evresi F4 ten daha büyük olan hastalar için ise >80 olarak daha yüksek doğruluğa sahiptir (117).

Kronik HBV'li hastalarda, 2-D SWE, fibrozis evresi $\geq F2$ tanısında serolojik testlerden daha yüksek doğruluğa sahiptir çünkü daha az yanlış pozitif sonuç verir. Kronik HBV enfeksiyonlu 402 hasta üzerinde yürütülmüş çok merkezli bir çalışmada 2D SWE, aspartat aminotransferaz (AST)/trombosit oranı ve FIB-4 indeksi parametrelerinin hepsinde duyarlılık %91 den yüksek iken, özgüllükler sırasıyla %30 (% 95 CI 20.0-43.0), %11 (% 95 CI 7.0-32.0) ve %12 (% 95 CI 5.0-23.0) idi (115).

Ayrıca karaciğer inflamasyonu (ALT ve /veya AST değerlerinin normalin 5 katı ve üzerine çıktığı), obstrüktif kolestaz, karaciğer konjesyonu, akut hepatit ve infiltratif karaciğer hastalıkları gibi majör karıştırıcı faktörlerin dışlanması önerilmektedir (118).

TE ve manyetik rezonans (MR) elastografi çalışmalarında hepatik amiloidozun KSD değerlerini artırdığı gösterilmiştir. Hepatik sirozdakine kıyasla, amiloidozda TE stiffness değerleri 75 kPa gibi belirgin yüksek değerlerde ölçülmüştür (119, 120). Trifanov v ark. bir SWE çalışmasında, ölçtükleri belirgin yüksek karaciğer stiffness değerini (median 99,1 kPa; aralık 25,7-188,9 kPa) karaciğer amiloidozuna atfetmişlerdir (121).

III. MATERYAL VE METOD

3.1. AMAÇ VE HİPOTEZLER

AAA hastalarında karaciğer ve dalak 2-D SWE ölçümlerine ilişkin literatürde kısıtlı miktarda bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı ülkemizde sık görülen bir sağlık problemi olan AAA hastalığında karaciğer ve dalakta amiloid birikimi veya inflamasyona bağlı olarak gelişebilecek olası elastografik değişikliklerin saptanarak, klinik takipte ek avantaj sağlayan yardımcı bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

-H0 hipotezi karaciğer stiffness değerleri (KSD) ve dalak stiffness değerleri (DSD) değerleri açısından sağlıklı kontrol grubu ile AAA'lı hasta grubu arasında anlamlı fark yoktur.

-H1 hipotezi- karaciğer stiffness değerleri (KSD) ve dalak stiffness değerleri (DSD) değerleri açısından sağlıklı kontrol grubuyla AAA grubu arasında anlamlı fark vardır.

3.2. ETİK ONAY

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 20-KAEK-021 sayılı etik kurul kararı ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

3.3. KATILIMCILAR

Ocak 2018 ile temmuz 2020 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde AAA tanısı konarak rutin takipleri devam eden ve düzenli olarak kolşisin tedavisi alan, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Radyoloji US Kliniğine rutin abdominal US tetkiki için yönlendirilen ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan AAA hastası ve Radyoloji US Kliniğine rutin Abdominal US tetkiki için başvuran ek hastalığı bulunmayan, sağlıklı erişkin gönüllü kontrol hastası dahil edilmiştir.

Hem kontrol hem de hasta grubunda kronik karaciğer hastalığı olanlar, karaciğer fibrozisi, portal hipertansiyonu olanlar, HBV ve/veya HCV enfeksiyonu, tanı almış amiloidozu olanlar; ayrıca obstrüktif kolestaz, karaciğer konjesyonu, akut hepatit ve infiltratif karaciğer hastalıkları, hepatik ve splenik inflamasyon yönünden klinik ve/veya hikâyesi pozitif olanlar, karaciğer enzim yüksekliği, hepatosplenomegalisi olanlar ve hepatosteatozu olanlar, proteinürisi olanlar, ayrıca beden kitle indeksi 24'ün üzerindeki çalışmaya dahil edilmemiştir. Beden kitle indeksi kg/m^2 formülü ile hesaplanmıştır.

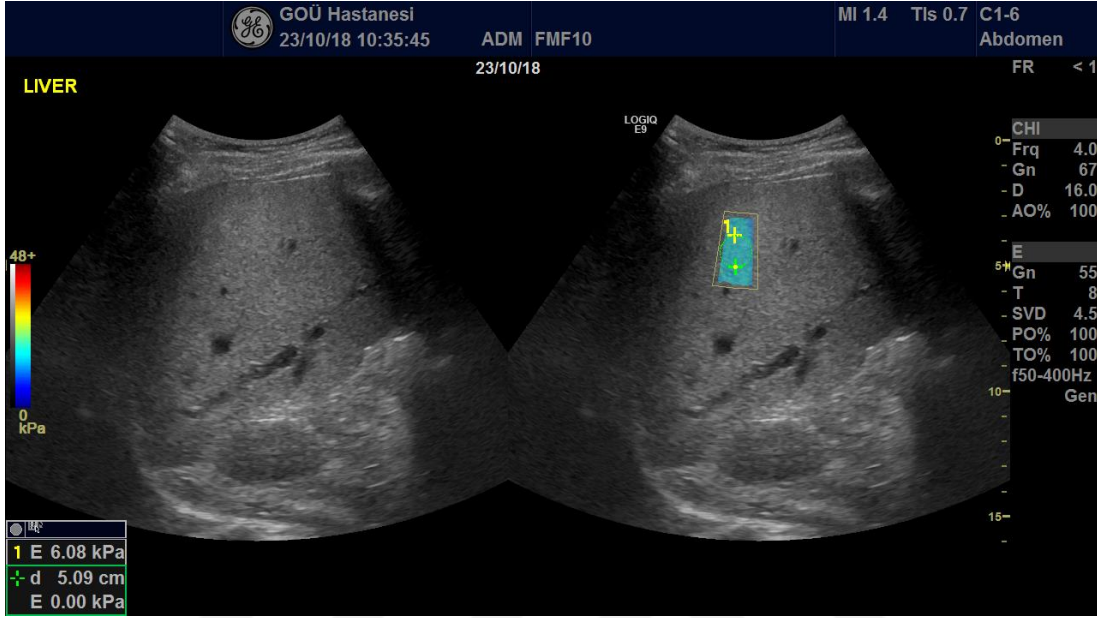
3.4. YÖNTEM

İnceleme sırasında hasta supin pozisyonda, her iki kolu maksimum ekstansiyonda yatarken sağ midklaviküler hatta, karaciğerin net olarak görülebildiği bir interkostal aralıktan ve sol midaxiller hatta dalağın net olarak görülebildiği bir interkostal aralıktan yapılmıştır. SWE ölçümleri karaciğer ve dalağın, büyük vasküler yapıların kesit düzlemine girmediği parankimal alanlarından yapılmıştır. Karaciğer ölçümleri sağ lob parankimal alanlarından gerçekleştirilmiştir. Dalak ölçümleri dalağın orta segmentinden yapılmıştır. Ölçümler Logiq E9 (GE Healthcare, Milwaukee, USA) ile 1–6 MHz prob kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ölçüm çerçevesi karaciğer ve dalak kapsülünün 2 cm derinine yerleştirilmiştir. SWE ölçümü sırasında derin inspirasyondan kaçınmak suretiyle katılımcıya nötral pozisyonda nefes tutturulmuştur. Ölçüm yapılacak alan görüntü düzleminde iken, B mod görüntülerde parankimal alan net bir şekilde görüldükten ve inceleme düzleminde artefakt bulunmadığından emin olunduktan sonra dokuya SWE uygulanıp olup elde edilen görüntüler üzerinde sirküler bir ROİ ile işaretleme yapılmak suretiyle parankim elastitesi ölçülmüştür. Elastite değerleri cihaz tarafından otomatik olarak kPa cinsinden hesaplanmıştır.

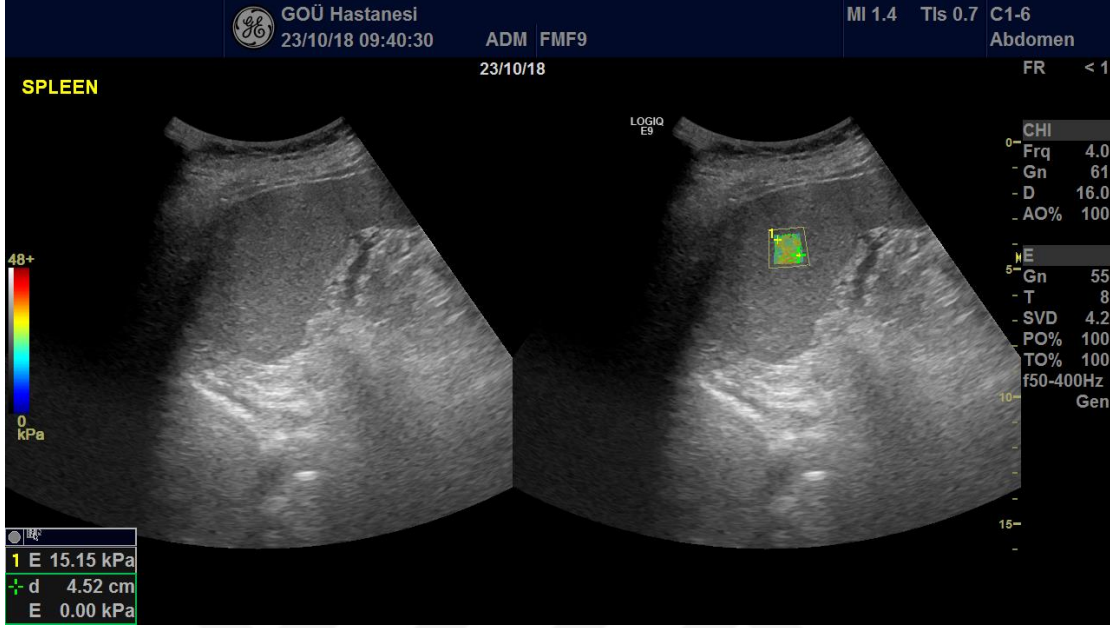
Her bir katılımcıda karaciğer ve dalak parankimal alanlarından, ölçüm kutucuğunun en az % 80'inde, ve homojen renk kodlaması gerçekleşen 10'ar adet ölçüm elde edilmiştir.

Tüm ölçümler aynı radyolog tarafından gerçekleştirilmiş olup, ölçüm öncesi bireylerde 8 saatlik açlık şartı aranmıştır. Ölçüm öncesinde bireylerin en az 20 dakika istirahat etmeleri sağlanmıştır.

Resim 1: Karaciğer stiffness ölçümü



Resim 2: Dalak stiffness ölçümü



3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verildi. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi ve Tek Yönlü Varyans Analizinden yararlanıldı. Nitel değişkenler arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testlerinden yararlanıldı. 2-D SWE'in AAA üzerinde anlamlı bir belirteç olup olmadığını bulmak için ROC analizi yapıldı. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanıldı (SPSS 22.0 Chicago, IL, USA). IQR/median değeri; $(Q3-Q1)/Q2$ formülü ile hesaplanmıştır. Burada Q1; ortanca değerden küçük olan değerlerin ortancası, Q3; ortanca değerden büyük olan değerlerin ortancası, Q2 değeri ise ortanca (medyan) değerdir.

IV. BULGULAR

4.1. KSD, DSD VE YAŞ ORTALAMA, STANDART SAPMA, MEDYAN, MİNİMUM VE MAKSİMUM DEĞERLERİ

Çalışmaya 75 AAA ve 73 kontrol grubu olmak üzere, 82 (%55,4) kadın ve 66 (%44,6) erkek katılımcı dahil edilmiştir.

Her katılımcı için KSD ve DSD ölçümlerinin IQR/median oranı %30 üzerinde olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

KSD: karaciğer stiffnes ölçümü, DSD: dalak stiffnes ölçümü

Tablo 2: KSD, DSD ve Yaş Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Minimum ve Maksimum Değerlerinin Genel Dağılımı

	Ortalama $\pm$ SS	Medyan	Minimum	Maksimum
KSD (kPa)	5.36 $\pm$ 1.40	5.20	3.21	12.37
DSD (kPa)	14.15 $\pm$ 2.01	13.86	9.59	20.40
Yaş (yıl)	39.63 $\pm$ 13.42	38.50	18.00	73.00

Genel çalışma grubunda KSD, DSD ve Yaş ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri Tablo 2’de verilmiştir. KSD ortalama ve standart sapma değeri 5.36 $\pm$ 1.40 kPa, DSD ortalama ve standart sapma değeri 14.15 $\pm$ 2.01 kPa, yaş ortalama ve standart sapma değeri 39.63 $\pm$ 13.42 yıl olarak bulunmuştur. KSD medyan değeri 5.20 kPa, DSD medyan değeri 13.86 kPa ve yaş medyan değeri 38.50 kPa olarak bulunmuştur. KSD minimum değeri 3.21 kPa, KSD maksimum değeri 12.37 kPa, DSD minimum değeri 9.59 kPa, DSD maksimum değeri 20.40 kPa, yaş minimum değeri 18, yaş maksimum değeri 73 yıl olarak bulunmuştur.

4.2. CİNSİYET VE STEATOZ DERECEŚİ AÇISINDAN KATILIMCI SAYILARI, CİNSİYET VE STEATOZ YÜZDE DAĞILIMLAR İLE KONTROL VE AAA GRUPLARI ARASINDA KARŞILAŞTIRMALAR

Cinsiyet açısından kontrol ve AAA grupları arasında karşılaştırmalar tablo 3 de verilmiştir. Kontrol grubunda 38 (52.1%) erkek katılımcı ve 35 (%47.9) kadın katılımcı bulunurken, AAA grubunda ise 47 (62.7%) kadın katılımcı ve 28 (37.3%) erkek katılımcı bulunmaktadır. Kontrol ve AAA grupları arasında cinsiyet yönünden istatistiksel fark bulunmamaktadır (χ^2 :3.245; p: 0.072).

Tablo 3: Cinsiyete Göre Katılımcı Sayıları, Kontrol ve AAA Grupları Arasında Karşılaştırma							
		Tüm katılımcılar (N:148)				χ^2	p
		Kontrol (N:73;%49.3)		AAA (N:75;%50.7)			
		sayı	yüzde (%)	sayı	yüzde (%)		
Cinsiyet	Erkek (N:66; %44.6)	38	52.1	28	37.3	3.245	0.072
	Kadın (N:82; %55.4)	35	47.9	47	62.7		

4.3. KONTROL VE AAA GRUPLARINDA ELASTOGRAFİ VE YAŞ ORTALAMA DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Kontrol ve AAA grubunda KSD, DSD ve yaş açısından ortalama değerleri ve ortalama değerlerin karşılaştırılması tablo 4 de verilmiştir. Kontrol grubunda KSD ortalama değeri 5.11 ± 1.18 kPa, AAA grubunda KSD ortalama değeri 5.6 ± 1.56 kPa olarak hesaplanmıştır. KSD değeri AA'lı hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksektir (t:2.13; p:0.034). Kontrol grubunda DSD ortalama değeri $13,99 \pm 1,74$ kPa, AAA grubunda DSD ortalama değeri $14,30 \pm 2,24$ kPa olarak hesaplanmıştır. DSD AA'lı hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildir (t:0,89; p:0,373). Kontrol grubunda yaş ortalama değeri $40,62 \pm 13,46$ yıl,

AAA grubunda yaş ortalama değeri $38,67 \pm 13,40$ yıl olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($t:0,88$; $p:0,379$).

Tablo 4: Kontrol ve AAA Gruplarında KSD, DSD ve Yaş Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup				t	p
	Kontrol		AAA			
	Ortalama	Standard Sapma	Ortalama	Standard Sapma		
KSD (kPa)	5,11	1,18	5,60	1,56	2,136	0,034
DSD (kPa)	13,99	1,74	14,30	2,24	0,894	0,373
Yaş (yıl)	40,62	13,46	38,67	13,40	0,883	0,379

KSD: karaciğer stiffnes ölçümü, DSD: dalak stiffnes ölçümü.

Katılımcılar arasında erkek cinsiyette KSD ortalaması 5.48 ± 1.31 kPa, DSD ortalaması 14.03 ± 1.98 kPa; kadın cinsiyette KSD ortalaması 5.27 ± 1.48 kPa, DSD ortalaması 14.27 ± 2.04 kPa idi. KSD ve DSD ölçümleri açısından cinsiyetler arasında fark yoktur (KSD ve DSD için sırasıyla $p=0,384$, $p=0.489$) (Tablo 5).

Tablo 5: Cinsiyete Göre KSD ve DSD Değerlerinin Karşılaştırılması

	cinsiyet				t	p
	erkek		kadın			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
KSD (<i>kPa</i>)	5,48	1,31	5,27	1,48	0,872	0,384
DSD (<i>kPa</i>)	14,03	1,98	14,27	2,04	0,695	0,489

KSD: karaciğer stiffnes ölçümü, DSD: dalak stiffnes ölçümü.

Her iki grupta KSD elastografi ölçüm sonuçlarına uygulanan ROC analizi sonuçlarına göre;

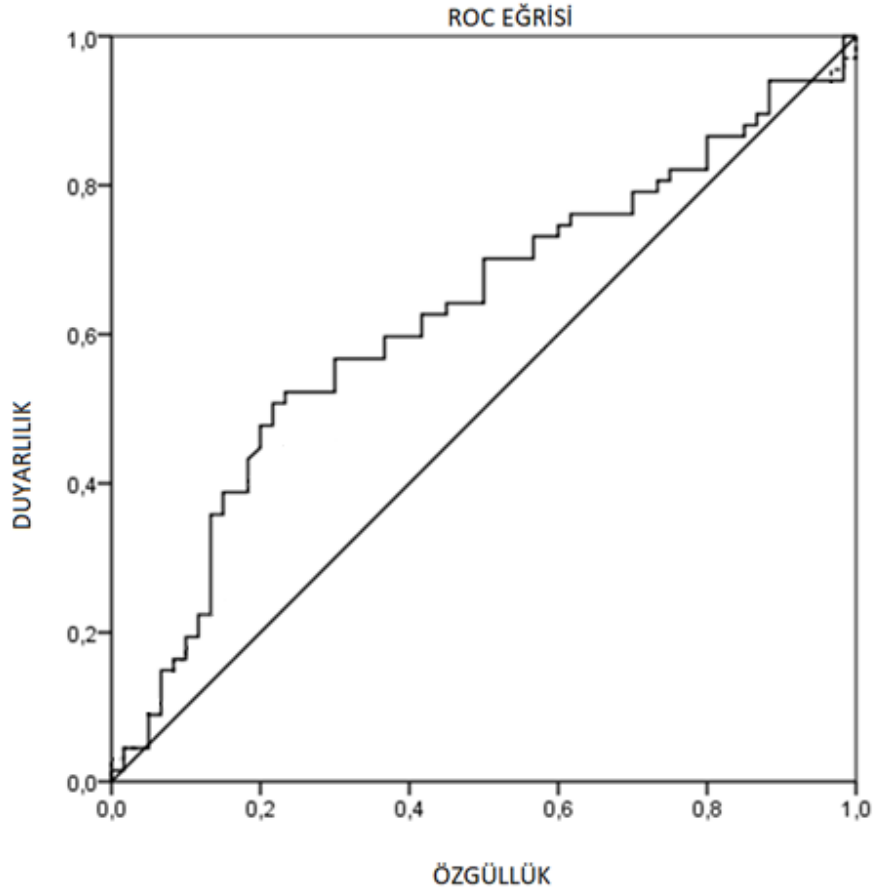
KSD'nin duyarlılığı %53.3'tür. Hastalığın olduğu durumda, testin pozitif sonuç verme olasılığı %53.3'tür. Seçiciliği % 74.3'tür. hastalığın olmadığı durumda, testin negatif sonuç verme olasılığı %74,3'tür. Pozitif kestirim değeri %68.1, testin pozitif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkma olasılığı % 68.1'dir. Negatif kestirim değeri %60.8, testin negatif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkmama olasılığı %60.8'tir (Tablo 6, Resim 1).

Tablo 6: KSD ROC Analizi

Değişken	Kesim noktası	Alan	Duyarlılık	Seçicilik	PPD	NPD	P
KSD	>5.539	0,62	0.533	0.743	0.681	0.608	0.015
Eğri altında kalan alan							
Değişken	Alan		Std. Hata		Asimptotik %95 güven aralığı		
					Alt Sınır	Üst Sınır	
KSD	0.625		0.05		0.527	0.723	

PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer, KSD: karaciğer stiffness ölçümü.

Resim 3: KSD ROC Eğrisi:



4.4. TÜM GRUPTA KSD VE DSD DEĞERLERİNİN YAŞ İLE KORELASYONU

Her iki grupta KSD ve DSD ortalama değerlerinin yaş ile korelasyonu Tablo 7’de sunulmuştur. DSD ortalama değeri yaş ile korelasyon göstermezken KSD ortalama değeri yaş ile zayıf pozitif korelasyon göstermektedir (cc: 0.303, p: 0.000).

Tablo 7: KSD ve DSD Değerlerinin Yaş ile İlişkisi:

	Korelasyon Katsayısı	p
KSD	0.303	0.000
DSD	0.142	0.108

KSD: Karaciğer Stiffness Değeri, DSD; Dalak Stiffness Değeri



V. TARTIŞMA

Mevcut çalışmada KSD değerlerinin AAA hastalarında sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu, DSD ölçümlerinin hasta grupta daha yüksek olduğunu ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını tespit ettik. Kanımıza göre literatürde AAA'lı hastaların KSD ve DSD ölçümlerini değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır.

KSD başta karaciğer fibrozisi olmak üzere (114, 115) çeşitli karaciğer hastalıklarında tanı ve tedavinin izleminde kullanılmaktadır (93). Akut ve kronik viral hepatitlerde KSD ölçümlerinin arttığını raporlayan çalışmalar mevcut olup (122, 123) hepatik inflamasyonun KSD değerlerini arttırdığı belirtilmektedir (118). Kanımıza göre AAA'da meydana gelen kronik inflamatuvar süreç KSD değerlerinde artışa sebep oluyor olabilir.

Amiloidoz AAA'nın en ciddi manifestasyonudur. Amiloid birikimi başta böbrekler, dalak, karaciğer ve gastrointestinal sistemde ve daha sonra kalp, tiroid ve testislerde de ortaya çıkabilir (52). TE ve MRE çalışmalarında hepatik amiloidozun KSD ölçümlerini artırdığı gösterilmiştir. Hepatik sirozdakine kıyasla, amiloidozda TE stiffness değerleri 75 kPa gibi belirgin yüksek değerlerde ölçülmüştür (119, 120). Trifanov v ark. bir SWEi çalışmasında, ölçtükleri belirgin yüksek KSD'yi (median 99,1 kPa; aralık 25,7-188,9 kPa) karaciğer amiloidozuna atfetmişlerdir (121). Mevcut çalışmada AAA'lı grupta olası amiloid birikimini gösteren histopatolojik çalışma yapılamamıştır. Ancak hasta grupta KSD değerleri diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum önceden belirttiğimiz gibi kronik inflamasyona ek olarak klinik ve labaratuvar olarak henüz bulgu vermemiş yeni oluşmaya başlamış olan amiloid birikimine de bağlı olabilir.

DSD değerlerinin AAA'lı hastalarda SWE ile değerlendirildiği bir çalışma literatürde yer almamakta olup, kanımıza göre bu konuda yapılan ilk çalışma bizim çalışmamızdır. DSD değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olmasa bile kontrol grubuna kıyasla AAA grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu durum göreceli olarak hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Literatürde AAA hastalığında meydana gelen parankimal değişikliklerin diğer radyolojik bulgularını değerlendiren az sayıda çalışma yer almaktadır. İshak G.E. ve arkadaşları AAA tanılı 38 hasta üzerinde yürüttükleri retrospektif bir çalışmada en sık karşılaşılan abdominal görüntüleme bulgusu olarak (n=12) ileusu raporlamışlardır. Bunu splenomegali (n=5), hepatomegali (n=2) ve asit (n=2) takip etmiştir. Hastaların %13,1’inde ultrasonografide amiloidoza bağlı olarak kardiyomiyopati ve renal parankim hasarı bulguları görülmüştür (53). Uğurlu S. ve arkadaşları AAA ve Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) hastaları ile kontrol grubundan oluşan toplam 297 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hem AAA hem de SLE hastalarında femoral ve karotid intima-media kalınlıklarının sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. (53, 124, 125). Albayrak E. ve arkadaşları (126), 59 AAA hastası ve 50 kontrol üzerinde yürüttükleri ve karaciğer, dalak, böbrek ve pankreas parankiminde apparent diffusion coefficient (ADC) değerlerini ölçtükleri bir Manyetik Rezonans (MR) çalışmasında; böbrek ADC değerlerinin AAA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. Diğer organlarda ADC değerlerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır. Sezer F. ve arkadaşları 79 AAA hastası ve 51 sağlıklı birey üzerinde yürüttükleri bir Doppler US çalışmasında (125); renal arter resistif indeks (RRI) değerlerinin AAA hastalarında sağlıklı kontrollerinkine göre anlamlı olarak yüksek olduğunu, ayrıca hasta grubunda mikroalbuminürik alt gruptaki hastaların RRI değerlerinin ise nonalbuminürik alt gruptakine oranla anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (125).

Ayrıca çalışmamız AAA’lı hastaların yanı sıra KSD ve DSD’nin sağlıklı gruptaki ortalama değerlerini ve bu değerlerin yaş ve cinsiyet ile ilişkisini de içererek literatüre katkı sağlamaktadır.

Sağlıklı insanlarda karaciğer Young’s modulus normal değerleri 4,4 ila 5,5 kPa arasında değişmektedir (103-108). Çalışmamızda KSD ortalama değeri 5.36 ± 1.40 bulunmuş olup önceki çalışmaların bulgularıyla uyumludur. AAA grubunda KSD ortalama değeri 5.60 ± 1.56 olarak ölçülmüş olup kontrol grubu ortalamasına göre (5.11 ± 1.18) anlamlı olarak yüksekti ($p=0.03$).

Arda ve ark. 89 kadın ve 38 erkek katılımcı üzerinde yaptıkları bir çalışmada cinsiyetler arasında KSD ölçümleri açısından bir fark bulamamıştır (127). Bununla birlikte KSD ölçümlerinin genellikle sağlıklı erkeklerde sağlıklı kadınlara oranla daha yüksek olduğu kanısı hakimdir (103, 104, 108). Çalışmamızda her iki grupta KSD ölçümleri açısından cinsiyetler arasında fark yoktu ($p=0,384$).

Literatürde KSD ortalama değerinin yaştan etkilenmediğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (105, 108). Ancak çalışmamızda literatürden farklı olarak KSD ortalama değeri yaş ile zayıf pozitif korelasyon göstermektedir.

Literatürde normal DSD ölçüm değerleri ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Pawluş ve ark. 59 sağlıklı katılımcı üzerinde yaptıkları bir 2-D SWE çalışmasında (128), ortalama DSD değerini 16.6 ± 2.5 kPa olarak ölçmüştür. DSD değerleri yaş, cinsiyet ve dalak boyutundan etkilenmemektedir. Giuffrè ve ark. 100 sağlıklı katılımcı üzerinde yürüttükleri bir point SWE çalışmasında (129), ortalama DSD ölçüm değerini 18.14 ± 3.08 olarak raporlamıştır. DSD ortalama değeri yaş, cinsiyet, ağırlık ve BKİ'den etkilenmemektedir. Bizim çalışmamızda ortalama DSD değeri 14.15 ± 2.01 ölçülmüş olup cinsiyet ve yaştan etkilenmemiştir.

Literatürde, ARFI tekniği başta olmak üzere çeşitli tekniklerle böbreği sonoelastografik olarak değerlendiren çalışmalar mevcuttur (130-132). Ancak şimdiye kadar alınan ölçümler çalışmalar arasında ciddi değişkenlik göstermekte olup normal böbrek elastografi değerleri için tanımlanmış bir referans aralığı da yoktur. Bu durum, böbreğin anatomik olarak yüksek anizotropiye sahip olması, derin yerleşim göstermesi, operatörün transdüserine uyguladığı kuvvet, vasküler faktörler ve renal parankimal kalınlık gibi böbreğin elastografi değerini önemli ölçüde etkileyebilen bazı durumlara bağlanmıştır (133). 2-D SWE ile böbreği değerlendiren bir çalışmada ölçüm tutarlılığının mükemmel olduğu belirtilmişse de (134), önceki bazı çalışmalarda ölçüm sonuçlarının yüksek standart sapmaya sahip olduğu görülmektedir (130, 135). Biz, mevcut çalışmamızda katılımcılara supin ve pron pozisyonlarda, önerilen tekniklere uygun olarak her iki böbreğe yönelik 2-D SWE tekniği uyguladık ancak ölçümlerin çoğunluğunda ölçüm çerçevesinin %80'ini dolduran, tutarlı sonuçlar alamadık. Bu sebeple böbrek parankim stiffness değerlerini çalışmaya dahil etmedik.

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi; ölçümler tek radyolog tarafından gerçekleştirilmiş olup, araştırmacılar arası ölçümler karşılaştırılamamıştır. Ancak her bir organ için 10'ar ölçüm yapılmış ve tutarsız olan ölçümleri çalışmaya dahil etmemek için IQR/median oranı %30 üzerinde olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. İkincisi; çalışmada karaciğer ve dalak parankimi histopatolojik olarak incelenmemiştir ve histopatolojik değişiklikler ile stiffness değerleri karşılaştırılamamıştır. Üçüncüsü; çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu sayısı azdır. İleride bu çalışma referans alınarak AAA hastalarında çeşitli organ gruplarında stiffness değerlerini araştıran farklı çalışmalar yapılabilir.

VI. SONUÇ

AAA'lı hastalarda karaciğer parankiminde meydana gelen stiffness artışı 2-D SWE yöntemi ile kantitatif olarak ortaya koyulabilir ve SWE bu amaçla AAA'lı hastaların takibinde yardımcı görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. Mevcut çalışmada elde edilen KSD ve DSD ölçümleri ilerideki çalışmalarda hem kontrol grubu hem de AAA için referans stiffness değerleri olarak kullanılabilir.



KAYNAKLAR

1. Yalçinkaya F, Group TFS. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. 2005.
2. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(2):146-9.
3. Brik R, Shinawi M, Kepten I, Berant M, Gershoni-Baruch R. Familial Mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of Jewish and Arab patients. *Pediatrics*. 1999;103(5):e70-e.
4. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Dervichian M, Nédelec B, Reinert P, et al. MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype—genetic and therapeutic implications. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;65(1):88-97.
5. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chetrit E, Cattani D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *European Journal of human genetics*. 1998;6(1):95-7.
6. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *Journal of inflammation research*. 2016;9:13.
7. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. *European journal of rheumatology*. 2014;1(1):21.
8. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial mediterranean fever. *Acta medica (Hradec Kralove)*. 2014;57(3):97-104.
9. Goldfinger S. Colchicine for familial Mediterranean fever. 1972.
10. French F. Consortium. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever *J Nat Genet*. 1997;17(1):25-31.
11. Consortium IF. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797-807.

12. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*. 1967;43(2):227-53.
13. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(10):1447-53.
14. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2017;36(8):1707-13.
15. Ozen S, Batu ED, editors. *The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? Seminars in immunopathology*; 2015: Springer.
16. Debeljak M, Toplak N, Abazi N, Szabados B, Mulaosmanović V, Radović J, et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6 Suppl 94):S19-23.
17. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the national institutes of health. *Medicine*. 1998;77(4):268-97.
18. Sarrauste de Menthère C, Terriere S, Pugnere D, Ruiz M, Demaille J, Touitou I. INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Research*. 2003;31(1):282-5.
19. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(10):1599-605.
20. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics*. 2001;9(7):473-83.
21. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(6):1851-61.

22. Padeh S, Shinar Y, Pras E, Zemer D, Langevitz P, Pras M, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(1):185-90.
23. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case–control study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1):34.
24. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(6):1862-6.
25. Rowczenio DM, Iancu DS, Trojer H, Gilbertson JA, Gillmore JD, Wechalekar AD, et al. Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p. M694 residue—a case series and genetic exploration. *Rheumatology*. 2017;56(2):209-13.
26. Aldea A, Campistol JM, Arostegui JI, Rius J, Maso M, Vives J, et al. A severe autosomal-dominant periodic inflammatory disorder with renal AA amyloidosis and colchicine resistance associated to the MEFV H478Y variant in a Spanish kindred: An unusual familial Mediterranean fever phenotype or another MEFV-associated periodic inflammatory disorder? *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2004;124(1):67-73.
27. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine*. 2012;91(6):337-43.
28. Stoffels M, Szperl A, Simon A, Netea MG, Plantinga TS, van Deuren M, et al. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(2):455-61.
29. Tchernitchko D, Legendre M, Cazeneuve C, Delahaye A, Niel F, Amselem S. The E148Q MEFV allele is not implicated in the development of familial Mediterranean fever. *Human mutation*. 2003;22(4):339-40.

30. Jéru I, Hentgen V, Cochet E, Duquesnoy P, Le Borgne G, Grimprel E, et al. The risk of familial Mediterranean fever in MEFV heterozygotes: a statistical approach. *PLoS One*. 2013;8(7):e68431.
31. Kone Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier J, Touitou I. Phenotype–genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology*. 2000;39(11):1275-9.
32. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(7):1703-7.
33. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, Domingo C, Abeliovich D. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Human mutation*. 2000;15(4):385-6.
34. Touitou I, Picot MC, Domingo C, Notarnicola C, Cattani D, Demaille J, et al. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2001;44(1):163-9.
35. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjoyan E, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *The American Journal of Human Genetics*. 2000;67(5):1136-43.
36. Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, Balci B, Besbas N, Topaloglu R, et al. Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial mediterranean fever in the Turkish population. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(6):1139-42.
37. Ertürk A, Korkmaz C. Pathogenesis of AA Amyloidosis Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics 2017;10(3):6.
38. Stix B, Kähne T, Sletten K, Raynes J, Roessner A, Röcken C. Proteolysis of AA amyloid fibril proteins by matrix metalloproteinases-1,-2, and-3. *The American journal of pathology*. 2001;159(2):561-70.

39. Tidow N, Chen X, Müller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel-Ghodsian N, et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;95(4):1451-5.
40. Stehlik C, Reed JC. The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation. *The Journal of experimental medicine*. 2004;200(5):551-8.
41. Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature*. 2014;513(7517):237-41.
42. Jéru I, Papin S, L'Hoste S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, Camonis J, et al. Interaction of pyrin with 14.3.3 in an isoform-specific and phosphorylation-dependent manner regulates its translocation to the nucleus. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(6):1848-57.
43. Drenth JP, van der Meer JW. The inflammasome--a linebacker of innate defense. 2006.
44. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nature immunology*. 2016;17(8):914.
45. 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. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(6):1089-92.
46. Eviatar T, Zaks N, Kukuy O, Livneh A, Lidar M, editors. PW01-010--The effect of pregnancy on disease course in FMF. *Pediatric Rheumatology*; 2013: BioMed Central.
47. ERDOĞAN Ö, ÖNER A. Ailevi Akdeniz Ateşi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*. 2002;11(3):160-70.
48. Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, et al. Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(4):865-9.

49. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S-i. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(5):439.
50. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean fever: different faces around the world. 2019.
51. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, De Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*. 2009;76(3):227-33.
52. Ben-Chetrit E. Clinical manifestations and diagnosis of familial mediterranean fever. uptodate 2020.
53. Ishak GE, Khoury NJ, Birjawi GA, El-Zein YR, Naffaa LN, Haddad MC. Imaging findings of familial Mediterranean fever. *Clinical imaging*. 2006;30(3):153-9.
54. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1992;22(3):139-50.
55. Ertekin V, Selimoğlu MA, Pirim I. Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. *Pediatrics international*. 2005;47(6):640-4.
56. Heller H, Gafni J, Michaeli D, Shahin N, Sohar E, Ehrlich G, et al. The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF). *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1966;9(1):1-17.
57. Drenth JP, Van Der Meer JW. Hereditary periodic fever. *New England journal of medicine*. 2001;345(24):1748-57.
58. Lidar M, Doron A, Barzilai A, Feld O, Zaks N, Livneh A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27(7):912-5.
59. Majeed H, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent

hereditary polyserositis). A six-year study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1990;75(3):607-16.

60. Bayram MT, Çankaya T, Bora E, Kavukçu S, Ülgenalp A, Soylu A, et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2015;35(8):1393-8.

61. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Linveh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM: An International Journal of Medicine*. 1997;90(10):643-7.

62. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *British journal of surgery*. 1994;81(6):894-6.

63. Ertekin V, Selimoğlu MA, Alp H, Yılmaz N. Familial Mediterranean fever protracted febrile myalgia in children: report of two cases. *Rheumatology International*. 2005;25(5):398-400.

64. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(9):1708-9.

65. Capron J, Grateau G, Steichen O. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(3 Suppl 77):127-32.

66. Gattorno M, Sormani M, d'Ossualdo A, Pelagatti M, Caroli F, Federici S, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(6):1823-32.

67. Rigante D, Lopalco G, Tarantino G, Compagnone A, Fastigi M, Cantarini L. Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm. *Clinical rheumatology*. 2015;34(9):1503-11.

68. Cosan F, Üstek D, Oku B, Duymaz-Tozkar J, Cakiris A, Abaci N, et al. Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(11):3232-6.

69. Ben-Chetrit E, Yazici H. Non-thrombocytopenic purpura in familial Mediterranean fever—comorbidity with Henoch–Schönlein purpura or an

additional rare manifestation of familial Mediterranean fever? *Rheumatology*. 2016;55(7):1153-8.

70. HELLER H, SOHAR E, GAFNI J, HELLER J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever: an independent genetically determined character. *Archives of internal medicine*. 1961;107(4):539-50.

71. Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. *Israel journal of medical sciences*. 1968;4(5):995.

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

73. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology*. 2014;53(4):741-5.

74. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattani D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(5):1706-12.

75. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC medical genetics*. 2004;5(1):4.

76. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E, editors. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever—are they more frequent? *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2007: Elsevier.

77. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertility and sterility*. 1983;40(3):369-72.

78. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*. 1997;40(10):1879-85.

79. Ravelli RB, Gigant B, Curmi PA, Jourdain I, Lachkar S, Sobel A, et al. Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain. *Nature*. 2004;428(6979):198-202.
80. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1991;34(8):973-7.
81. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al., editors. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2013: Elsevier.
82. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474-e83.
83. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*. 2005;4(1):117-24.
84. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(4):644-51.
85. Solak Y, Siriopol D, Yildiz A, Yilmaz MI, Ortiz A, Covic A, et al. Colchicine in renal medicine: New virtues of an ancient friend. *Blood purification*. 2017;43(1-3):125-35.
86. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(1):79-81.
87. Ben-Chetrit E, Ozdoğan H. Non-response to colchicine in FMF--definition, causes and suggested solutions. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008;26(4 Suppl 50):S49.
88. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, et al. Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(4):854-62.

89. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or-intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2012;157(8):533-41.
90. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(20):1908-19.
91. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat AM, Guz G, Furst DE, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S77-86.
92. Krouskop T, Dougherty D, Vinson F. A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *J Rehabil Res Dev*. 1987;24(2):1-8.
93. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich C, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2013;34(02):169-84.
94. Onur MR, Poyraz AK, Ucak EE, Bozgeyik Z, Özercan IH, Ogur E. Semiquantitative strain elastography of liver masses. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2012;31(7):1061-7.
95. Ozkan F, Yavuz YC, Inci MF, Altunoluk B, Ozcan N, Yuksel M, et al. Interobserver variability of ultrasound elastography in transplant kidneys: correlations with clinical-Doppler parameters. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2013;39(1):4-9.
96. Havre RF, Elde E, Gilja OH, Ödegaard S, Eide GE, Matre K, et al. Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra-and interobserver validations. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008;34(10):1638-50.
97. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound quarterly*. 2007;23(4):255-68.
98. Doyley MM, Bamber JC, Fuechsel F, Bush NL. A freehand elastographic imaging approach for clinical breast imaging: system development and

performance evaluation. *Ultrasound in medicine & biology*. 2001;27(10):1347-57.

99. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja O, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2013;34(03):238-53.

100. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, Aboe E, Poma G, Di Gregorio M, et al. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *European journal of radiology*. 2012;81(11):3102-6.

101. Balleyguier C, Canale S, Hassen WB, Vielh P, Bayou E, Mathieu M, et al. Breast elasticity: principles, technique, results: an update and overview of commercially available software. *European Journal of Radiology*. 2013;82(3):427-34.

102. Barr RG, Zhang Z. Shear-wave elastography of the breast: value of a quality measure and comparison with strain elastography. *Radiology*. 2015;275(1):45-53.

103. Colombo S, Belloli L, Zaccanelli M, Badia E, Jamoletti C, Buonocore M, et al. Normal liver stiffness and its determinants in healthy blood donors. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43(3):231-6.

104. Roulot D, Costes J-L, Buyck J-F, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut*. 2011;60(7):977-84.

105. Corpechot C, Naggar AE, Poupon R. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology*. 2006;44(2):513-4.

106. Sirli R, Sporea I, Tudora A, Deleanu A, Popescu A. Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2009;18(1):57-60.

107. Suh CH, Kim SY, Kim KW, Lim Y-S, Lee SJ, Lee M-G, et al. Determination of normal hepatic elasticity by using real-time shear-wave elastography. *Radiology*. 2014;271(3):895-900.

108. Huang Z, Zheng J, Zeng J, Wang X, Wu T, Zheng R. Normal liver stiffness in healthy adults assessed by real-time shear wave elastography and

factors that influence this method. *Ultrasound in medicine & biology*. 2014;40(11):2549-55.

109. Mederacke I, Wurstthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver international*. 2009;29(10):1500-6.

110. Arena U, Lupsor Platon M, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, et al. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology*. 2013;58(1):65-72.

111. Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, Siramolpiwat S, Abraldes JG, García-Pagan JC, et al. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PloS one*. 2013;8(3):e58742.

112. Lemoine M, Shimakawa Y, Njie R, Njai H, Nayagam S, Khalil M, et al. Food intake increases liver stiffness measurements and hampers reliable values in patients with chronic hepatitis B and healthy controls: the PROLIFICA experience in The Gambia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(2):188-96.

113. Gersak MM, Sorantin E, Windhaber J, Dudea SM, Riccabona M. The influence of acute physical effort on liver stiffness estimation using Virtual Touch Quantification (VTQ). Preliminary results. *Medical Ultrasonography*. 2016;18(2):151-6.

114. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology*. 2012;56(6):2125-33.

115. Gao Y, Zheng J, Liang P, Tong M, Wang J, Wu C, et al. Liver fibrosis with two-dimensional US shear-wave elastography in participants with chronic hepatitis B: a prospective multicenter study. *Radiology*. 2018;289(2):407-15.

116. Samir AE, Dhyani M, Vij A, Bhan AK, Halpern EF, Méndez-Navarro J, et al. Shear-wave elastography for the estimation of liver fibrosis in chronic liver disease: determining accuracy and ideal site for measurement. *Radiology*. 2015;274(3):888-96.

117. Zheng J, Guo H, Zeng J, Huang Z, Zheng B, Ren J, et al. Two-dimensional shear-wave elastography and conventional US: the optimal evaluation of liver fibrosis and cirrhosis. *Radiology*. 2015;275(1):290-300.
118. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version). *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2017;38(04):e16-e47.
119. Janssens F, Spahr L, Rubbia-Brandt L, Giostra E, Bihl F. Hepatic amyloidosis increases liver stiffness measured by transient elastography. *Acta Gastro-enterologica Belgica*. 2010;73(1):52-4.
120. Lanzi A, Gianstefani A, Mirarchi MG, Pini P, Conti F, Bolondi L. Liver AL amyloidosis as a possible cause of high liver stiffness values. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(7):895-7.
121. Trifanov DS, Dhyani M, Bledsoe JR, Misdraji J, Bhan AK, Chung RT, et al. Amyloidosis of the liver on shear wave elastography: case report and review of literature. *Abdominal imaging*. 2015;40(8):3078-83.
122. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*. 2008;47(2):380-4.
123. Leung VY-f, Shen J, Wong VW-s, Abrigo J, Wong GL-h, Chim AM-l, et al. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology*. 2013;269(3):910-8.
124. Ugurlu S, Seyahi E, Cetinkaya F, Ozbakir F, Balci H, Ozdogan H. Intima-media thickening in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology*. 2009;48(8):911-5.
125. Sezer F, Uslu AU, Egilmez H, Balta S, Varol K, Arik B, et al. The evaluation of renal hemodynamics changes in Familial Mediterranean fever with color Doppler sonography. *Renal failure*. 2016;38(8):1161-6.
126. Albayrak E, Sahin S. Evaluation of upper abdominal organs with DWI in patients with familial Mediterranean fever. *Abdominal Radiology*. 2017;42(5):1393-9.

127. Arda K, Ciledag N, Aribas BK, Aktas E, Köse K. Quantitative assessment of the elasticity values of liver with shear wave ultrasonographic elastography. *The Indian journal of medical research*. 2013;137(5):911.
128. Pawluś A, Inglot MS, Szymańska K, Kaczorowski K, Markiewicz BD, Kaczorowska A, et al. Shear wave elastography of the spleen: evaluation of spleen stiffness in healthy volunteers. *Abdominal Radiology*. 2016;41(11):2169-74.
129. Giuffrè M, Macor D, Masutti F, Abazia C, Tinè F, Patti R, et al. Evaluation of spleen stiffness in healthy volunteers using point shear wave elastography. *Annals of hepatology*. 2019;18(5):736-41.
130. Arda K, Ciledag N, Aktas E, Aribas BK, Köse K. Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography. *American Journal of Roentgenology*. 2011;197(3):532-6.
131. Guo L-H, Xu H-X, Fu H-J, Peng A, Zhang Y-F, Liu L-N. Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive evaluation of renal parenchyma elasticity: preliminary findings. *PloS one*. 2013;8(7):e68925.
132. Cui G, Yang Z, Zhang W, Li B, Sun F, Xu C, et al. Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for the clinicopathological typing of renal fibrosis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014;7(1):233-5.
133. Peride I, Rădulescu D, Niculae A, Ene V, Bratu OG, Checheriță IA. Value of ultrasound elastography in the diagnosis of native kidney fibrosis. *Medical Ultrasonography*. 2016;18(3):362-9.
134. Grosu I, Bob F, Sporea I, Popescu A, Sirli R, Schiller A. Two-Dimensional Shear-Wave Elastography for Kidney Stiffness Assessment. *Ultrasound Quarterly*. 2019.
135. Samir AE, Allegretti AS, Zhu Q, Dhyani M, Anvari A, Sullivan DA, et al. Shear wave elastography in chronic kidney disease: a pilot experience in native kidneys. *BMC nephrology*. 2015;16(1):119.