



**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA EPİKARDİYAL YAĞ  
DOKUSU ÖLÇÜMÜ İLE KLİNİK VE METABOLİK FAKTÖRLER  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Melda AĞIR**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Muhammet Murat ÇELİK**

**HATAY – 2018**

**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA EPİKARDİYAL YAĞ  
DOKUSU ÖLÇÜMÜ İLE KLİNİK VE METABOLİK FAKTÖRLER  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Melda AĞIR**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Muhammet Murat ÇELİK**

**HATAY – 2018**

**TEZ ONAY SAYFASI**  
T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Adı:**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA EPİKARDİYAL YAĞ  
DOKUSU ÖLÇÜMÜ İLE KLİNİK VE METABOLİK FAKTÖRLER  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Melda AĞIR**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....  
Prof. Dr.Hasan KAYA  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Doç. Dr. Muhammet Murat ÇELİK  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. ....(İsim ve imza)
2. ....(İsim ve imza)
3. ....(İsim ve imza)
4. ....(İsim ve imza)
5. ....(İsim ve imza)

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	I
TABLolar DİZİNİ .....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	IV
KISALTMALAR .....	V
TEŞEKKÜR.....	VII
ÖZET .....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Tanım .....	3
2.2 Tarihçe .....	3
2.3 Epidemiyoloji.....	3
2.4 Patogenez .....	4
2.5 Klinik Özellikler .....	6
2.5.1.Tekrarlayan Ateş Atakları .....	6
2.5.2. Karın Ağrısı .....	7
2.5.3. Göğüs Ağrısı .....	7
2.5.4. Eklem Tutulumu .....	7
2.5.5. Miyalji.....	8
2.5.6. Erizipel Benzeri Eritem.....	8
2.5.7. Akut Orşit.....	9
2.5.8. Vaskülitler.....	9
2.5.9. Aseptik Menenjit.....	9
2.5.10. Amiloidoz .....	9
2.6. Laboratuvar Bulguları .....	11
2.6.1. Kan.....	11
2.6.2. İdrar.....	12
2.6.3. Eklem Sıvısı.....	12
2.6.4. Genetik.....	12
2.7. Tanı .....	12

2.7.1. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri .....	13
2.7.2. Livneh Tanı Kriterleri .....	13
2.8. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi .....	15
2.9. Ayırıcı Tanı .....	15
2.10. Tedavi .....	18
2.10.1 Kolşışin .....	18
2.10.2 Tedavide Kullanılan Yeni Ajanlar .....	20
2.11. Epikardiyal Yağ Dokusu .....	21
2.11.1. Anatomi.....	22
2.11.2. Fizyoloji-Patofizyoloji .....	22
2.11.3. Ölçüm.....	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	26
3.1 Hasta Popülasyonu.....	26
3.2 İstatistik Analizler.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA .....	36
KAYNAKLAR .....	46

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Herediter Periyodik Ateş Sendromları .....	16
Tablo 2. EYD'nin Fizyolojik, Patofizyolojik Özellikleri .....	24
Tablo 3. Katılımcıların Yaş, VKİ ve Bel Çevresi Ortalamaları (N=149) .....	28
Tablo 4. Katılımcıların Cinsiyet, Hastalık Durumu ve Apendektomi Öyküsü (N=149).....	28
Tablo 5. Katılımcıların LÖKOSİT, Sedimantasyon Hızı ve CRP Değerleri (N=149).....	29
Tablo 6. Katılımcıların Kan Basınçları ve EKO Parametreleri (N=149).....	29
Tablo 7. Hastaların Tanı Yaşı, Tanıda Gecikme Süresi ve Kolşisin Dozları (n=102).....	30
Tablo 8. Hastaların Fizik Muayene Bulguları (n=102).....	30
Tablo 9. Hastalık Durumlarına Göre Yaş, VKİ, Bel Çevresi, Sistolik KB ve Diyastolik KB.....	31
Tablo 10. Atak, Remisyon ve Kontrol Grubunda EKO Bulguları.....	32
Tablo 11. Atak, Remisyon ve Kontrol Grubunda Lökosit, Sedimantasyon, CRP ve Fibrinojen.....	32
Tablo 12. Epikardiyal Yağ Dokusunun Yaş, VKİ, Bel Çevresi, Sistolik KB ve Diyastolik KB ile Korelasyonu .....	35

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Atak, Remisyon ve Kontrol Grubunda Lökosit.....	33
Şekil 2. Atak, Remisyon ve Kontrol Grubunda Sedimantasyon Hızı .....	33
Şekil 3. Atak, Remisyon ve Kontrol Grubunda CRP.....	34
Şekil 4. Atak, Remisyon ve Kontrol Grubunda Fibrinojen .....	34



## KISALTMALAR

AA	: Amiloid Associated
AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
AL	: Amiloid Light Chain
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AFR	: Akut Faz Reaktanı
BS	: Behçet Sendromu
CAPS	: Cryopyrin İlişkili Periyodik Sendromlar
CRP	: C-Reaktif Protein
EBE	: Erezipel Benzeri Eritem
EKO	: Ekokardiyografi
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EYD	: Epikardiyal Yağ Doku
FCAS	: Ailesel Soğuk Otoimmün Sendrom
FLT-1	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptör-1
HPAS	: Herediter Periyodik Ateş Sendromları
HSP	: Henoch Schönlein Purpurası
ICAM	: İntraselüler Adezyon Molekülü),
IL	: İnterlökin
JNK	: C-Jun N-Terminal Kinase
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
LAP	: Lenfadenopati
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MWS	: Muckle-Wells Sendromu
NSAİİ	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar
NF-KB	: Nükleer Faktör-Kappa B



NOMID : Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık  
OR : Otozomal Resesif  
PAN : Poliarteritis Nodoza  
PFAPA : Aft, Farenjit, Adenit İle Birlikte Olan Periyodik Ateş  
PYD : Pysin Domaini  
RA : Romatoid Artrit  
SAA : Serum Amiloid A  
SLE : Sistemik Lupus Eritematozus  
SYA : Serbest Yağ Asidi  
TRAPS : Tumor Nekroz Faktör Reseptörü İle İlişkili Periyodik Sendrom  
UCP-1 : Uncoupling Protein-1  
UFM : Uzamış Febril Miyalji  
VKİ : Vücut Kitle İndeksi

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen, asistanı olmaktan her zaman gurur duyacağım, hekimlik mesleğini tüm güzellikleri ile öğrenmemi sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Rektör Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım, sayın hocam Doç. Dr. Muhammet Murat ÇELİK başta olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim dalındaki tüm saygıdeğer hocalarıma uzmanlık eğitimim sürecinde değerli bilgi ve deneyimlerini paylaştıkları için teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu yolun başından beri sevgilerini, desteklerini her zaman hissettiğim, her sıkıntıda yanımda olduklarını bildiğim canım ailem; babam Halil BULGURCU'ya, annem Sabah BULGURCU'ya, kardeşlerim Yelda BULGURCU BAŞARAN ve Yeliz BULGURCU'ya teşekkürlerimi sunarım. Sonradan katıldığım ve bir parçası olmaktan gurur duyduğum ailem Mesut Ağır, Vacide Ağır ve Dr. Meriç Çağrı AĞIR'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ümran ÇAĞLAR, Dr. Selma İlkay ŞAHİN ve Dr. Çiğdem ÖZTÜRK başta olmak üzere asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma girdiği andan itibaren yolumu aydınlatan, huzur kaynağım, meslektaşım, biricik eşim Dr. Yıldırım Onur AĞIR'a ve hayatımıza hayat katan, gün ışığı, minik kızım Kumsal AĞIR'a teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

### AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU ÖLÇÜMÜ İLE KLİNİK VE METABOLİK FAKTÖRLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

**Amaç:** Ailevi Akdeniz Ateşi gibi sistemik inflamasyonun hakim olduğu hastalıklarda kardiyovasküler risk artar. Son yıllarda epikardial yağ dokusu (EYD) kalınlığı KVH için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmadaki amaç AAA hastalarında EYD ölçümü ile klinik ve metabolik faktörler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dahiliye Polikliniğine başvuran AAA hastaları arasından 45 atak, 57 remisyon vakası seçilerek yapılmıştır. Hastalar 47 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanmış olup, EYD ölçümleri transtorasik ekokardiyografi ile yapılmıştır.

**Bulgular:** Epikardial yağ dokusu kalınlığı AAA hastalarında  $5,5\pm 1,9$  mm, kontrol grubunda  $4,6\pm 1,5$  mm olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.01$ ). Üç grup kıyaslandığında epikardial yağ dokusu kalınlığı atak grubunda  $5,7\pm 1,9$  mm, remisyon grubunda  $5,3\pm 2,0$  mm, kontrol grubunda  $4,6\pm 1,5$  mm olup gruplar arasındaki fark önemli idi ( $p=0.01$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada, AAA gibi inflamasyonun hakim olduğu otoinflamatuvar hastalıklarda, son yıllarda kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılan EYD kalınlığının arttığını tespit ettik. Sonuç olarak, EYD ölçümü klinikte AAA hastalarında artmış kardiyovasküler riski değerlendirmek için kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Ailevi akdeniz ateşi, aterosklerotik risk faktörleri, epikardial yağ dokusu

## ABSTRACT

### RESEARCHING THE RELATIONSHIP BETWEEN EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE MEASUREMENT WITH CLINICAL AND METABOLIC FACTORS IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER PATIENTS

**Objective:** Cardiovascular risk increases in diseases of where systemic inflammation predominates like familial mediterranean fever (FMF). Thickness of Epicardial adipose tissue (EAT) is defined as a risk factor for cardiovascular disease (CVD) in the last years. The aim of this study is to evaluate the relationship between the clinical and metabolic factors in FMF patients with measurements of EAT.

**Materials and Methods:** This study was made by selecting 45 attacks and 57 remission cases among FMF patients who had applied to Mustafa Kemal University Hospital's Internal Medicine Outpatients. Patients were compared with a healthy control group of 47 patients and EAT measurements were made by transthoracic echocardiography.

**Results:** Mean EAT thickness was  $5,5 \pm 1,9$  mm in FMF patients and  $4,6 \pm 1,5$  mm in control group, and statistically significant difference was detected ( $p=0.01$ ). When the three groups were compared, the epicardial fat tissue thickness was  $5,7 \pm 1,9$  mm in the attack group,  $5,3 \pm 2,0$  mm in the remission group and  $4,6 \pm 1,5$  mm in the control group and the difference between the groups was significant ( $p=0.01$ ).

**Conclusion:** In this study, we found that in autoinflammatory diseases where inflammation is predominant such as FMF, the thickness of the EAT has increased, used as a cardiovascular risk marker in recent years. In conclusion, EAT measurement can be used for to evaluate the cardiovascular risk in FMF patients in clinic .

**Key words:** Familial mediterranean fever, atherosclerotic risk factors, epicardial fat tissue

# 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); tekrarlayan ateş ve seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkar. Ateş ataklarına peritonit, plevrit, artrit ve ERİZİPEL benzeri eritemlerin eşlik ettiği otozomal resesif geçişli, otoinflamatuvar bir hastalıktır (1) . Hastalık kendi kendini sınırlar. Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler gibi belirli etnik gruplarda sık olarak görülür (2).

AAA; pyrin proteini kodlayan MEFV gen mutasyonu sonucu oluşur. Pyrin genindeki mutasyon nedeniyle IL-1'in neden olduğu kontrol edilemeyen inflamasyon ve lökosit apoptozunun inhibe edilmesi hastalığın patogeneğinde etkilidir (2). MEFV geninde bir çok mutasyon tespit edilmesine karşın en önemli mutasyonlar M694V, V726A, M680I ve M694I olup (10. Ekson), E148Q mutasyonu da (2. Ekson) AAA'nın yaygın olduğu toplumlarda sık görülmektedir (3).

1-4 gün süren ataklarda hastada ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı ve Erizipel benzeri eritem (EBE) görülebilir. Kas ve eklem ağrısı için bu süre daha uzun olabilir. Hasta ataklar arasında tamamen normaldir (1).

Hastalığın en önemli komplikasyonu amiloidozdur. Kolşisinin tedavide düzenli ve yeterli dozda kullanılmasıyla amiloidozda azalma sağlanmıştır (4). Kolşisin atak sıklığını ve şiddetini azaltır. Tüm bu nedenlerden dolayı AAA'nın ilk ilacıdır(5). Hastalık tanısı konulduktan sonra hastanın ömür boyu tedavi alacak olması nedeniyle bazı tanı standartları geliştirilmiştir. Tanı için Tel Hashomer kriterleri getirilmiş ve daha sonra Livneh ve ark. tarafından tanı kriterleri revize edilmiştir (6, 7).

Kalbin visseral yağ dokusuna epikardiyal yağ dokusu adı verilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterildi ki; bölgesel yağlanma metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (8). EYD'nin ürettiği adipo-sitokinlerin obezite, bozulmuş glikoz toleransı, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (9). EYD'nin ölçümünde manyetik

rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir. Fakat ikisi de nispeten zor ve pahalı tetkiklerdir. Bu sebeple ekokardiyografi ile ölçüm yapmak klinikte daha uygundur (10).

Aterosklerozun temel belirtecinin inflamasyon olduğunu ve AAA gibi inflamasyonun eşlik ettiği romatolojik hastalıklarda artmış kardiyovasküler risk saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (11, 12). EYD inflamatuvar sitokinler için kaynak oluşturan bir endokrin organ gibi davrandığı için artmış kardiyovasküler riskten sorumludur (13, 14).

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesine başvuran Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında epikardiyal yağ dokusu ölçümü ile klinik ve metabolik faktörler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); tekrarlayan ateş ve seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkan hastalıktır. Karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artrit eşlik eder ve otozomal resesif geçişlidir. Otoinflamatuvar bir hastalıktır (1). Herediter periyodik ateş sendromları (HPAS) arasında en sık görülendir. Hastalığın tipik özelliği kendini sınırlayan rekürrent ataklarla seyretmesidir (2). Ataklar bir ila dört gün içinde rezidü bırakmadan tamamen geriler (1).

### 2.2 Tarihçe

Bilindiği kadarıyla literatürde ilk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal, tekrarlayan ataklar şeklinde ateş, abdominal ağrısı olan bununla birlikte lökositoz saptanan 16 yaşında Yahudi bir kız hasta yayınlamışlardır (1). 1945 yılında Siegal, 'Benign Paroksizmal Peritonitis' adı ile tekrarlayan ateş ve karın ağrısı atakları ile seyreden bir klinik durum tanımlamıştır (15). 1951 yılında Mamau ve Kattan tarafından hastalığın genetik geçişli olduğu ve amiloidozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). AAA tanımı ile kez 1958 yılında Heler ve Sohar tarafından yapılmış olup 1961 yılında otozomal resesif kalıtım gösterdiği belirtilmiştir (17). 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından Türkiye'de ilk AAA hastası 'Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu' adı ile anlatılmıştır (18).

Kolşisinin AAA tedavisinde düzenli kullanılması ile etkili olacağı Emir Özkan tarafından gösterilmiş olup, 1972 yılında Goldfinger tarafından ayrıntılı anlatılmıştır (19, 20). 1992 yılında hastalıktan sorumlu genin 16. Kromozomun kısa kolu üzerinde olduğu gösterilmiştir (21). Yapılan genetik incelemeler sonrasında 1997 yılında hastalıktan sorumlu genin MEFV geni olduğu saptanmıştır (22, 23).

### 2.3 Epidemiyoloji

AAA sıklıkla Doğu Akdeniz havzasında yaşayan toplumları etkiler. En sık Sefardik Yahudiler'de, Ermeniler'de, Araplar'da ve Türkler'de ortaya çıkar (1). Çok

sık görülmemekle beraber İtalya, Yunanistan, Japonya, Belçika ve Küba'dan da AAA'lı olgular bildirilmiştir. Prevalansı en yüksek periyodik ateş sendromu AAA'dır (24).

Türkiyede AAA hastalığının prevalansı % 0,1 ve taşıyıcılık oranı % 20'dir. Ülkemizde hastalığa Akdeniz kıyılarında yaşayanlardan çok kökeni İç Anadolu, Karadeniz bölgesi, Doğu Anadolu'ya dayanan bireylerde rastlanmaktadır (25). Akkraba evliliği sıklığının arttığı bölgelerde hastalık da artış gösterir. Değişkenlik göstermekle birlikte AAA'da akraba evliliği %30 civarındadır (26).

## 2.4 Patogenez

AAA'ya neden olan patoloji uzun yıllar araştırılmış; sorumlu gen bulunmuş olmasına rağmen, hala çözümlenmeyi bekleyen sorular mevcuttur. Hastalıktan sorumlu MEFV geni bulunduktan sonra genetik çalışmalara ağırlık verilmiştir. MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer alır. 10 ekzonluk bu gen pyrin/marenostrin denilen ve 781 aminoasitten oluşan bir protein kodlar (27). Pyrin proteini, özellikle lökosit, monosit ve biraz fibroblastlarda bulunur, inflamasyon ve apoptozisin düzenlenmesinde rol alır. Pyrin protein ile interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gibi inflamasyonda ciddi rol oynayan sitokinler ve nükleer faktör kapp B (NF-KB) gibi apoptozdan sorumlu sinyal moleküllerinin ilişki olduğu düşünülmektedir. MEFV geninde mutasyonun varlığında IL-1 $\beta$  yapımı uyarılır bununla birlikte apoptozis baskılanır. Sonuç olarak AAA'nın kliniğini oluşturan artmış inflamasyon yanıtı ortaya çıkar (28).

Pyrin proteini 5 farklı domainden oluşur. Bunlar pyrin domaini (PYD), B30.2 (C terminalinde), B-box, coiled-coil (CC) ve bZIP (transcription factor basic domain) domainleridir. AAA'ya neden olan patolojinin c-terminalindeki B30.2 bitiş domainindeki mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Pyrinin fonksiyonel domainlerinin protein-protein etkileşimi yaparak fonksiyon gösterdiği görülmüştür (29). PYD, ASC denilen bir adaptör domain ile etkileşime girer. Bu etkileşim sonrası kaspaz-1 aktive olur ve IL-1 $\beta$  biyolojik aktif şekline dönüşür (3). Pyrinin diğer bir fonksiyonu ASC ve kaspaz-8 arasındaki etkileşimi bloke etmektir. Böylece NF-KB ve apoptoz engellenir. Yani AAA patogenezinde; pyrin genindeki mutasyon nedeniyle



IL-1'in neden olduğu kontrol edilemeyen inflamasyon ve l6kosit apoptozunun inhibe edilmesi rol oynar (2).

Pyrin ayrıca kompleman sisteminin en etkili mediat6rlerinden C5a'yı inhibe eder. Dolayısı ile AAA atağında pyrinin C5a inhibisyonu yetersiz olacaktır. Buna bağlı olarak n6trofil kemotaksisi kontrols6z olur ve atakta inflamasyona bağlı Şikayetler ortaya çıkar (30).

Pyrinin, rutinde g6revini yerine getirebilirken, stres durumunda yeterli d6zeye ulaşamaması nedeniyle AAA'da inflamasyon ataklarının periyodik olarak geliştiği savunulmaktadır. Genetik mutasyonlarla beraber çevresel tetikleyicilerin de AAA patogenezinde rol oynayabileceği d6ř6n6lmektedir (3).

Bununla birlikte MEFV mutasyonunun arttığı bazı kronik inflamatuvar hastalıklar saptanmıştır. Bunlar; Behçet sendromu (BS), Henoch Sch6nlein purpurası (HSP), romatizmal kalp hastalığı, romatoid artrit (RA), palindromik romatizma, ankilozan spondilit, j6venil idiyopatik artrit, poliaretritis nodoza (PAN) ve crohn hastalığı sayılabilir (31).

MEFV ilk tanımlandığından sınırlı sayıda mutasyondan bahsedilirken g6n6m6zde bu sayı çok artmıştır. Otoinflamatuvar hastalık mutasyonları sanal veritabanı olan Infever'da yayınlanmaktadır. 300'den fazla sekans varyant tanımlanan MEFV geninde, 6nemli olan ve genetik incelemede bakılması 6nerilen 14 varyant mevcuttur. Bunlar M694V, V726A, M680I, M694I, R761H, A744S, E167D, T267I, I692del, K695R, E148Q, P369S, F479L ve I591T'dir. İlk 9 varyant kesin patolojiktir ve hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (32).

Mutasyonların çoğunluğu onuncu ve ikinci ekzonda yer almaktadır. En 6nemli onuncu ekzon mutasyonları M694V, V726A, M680I ve M694I olup, ikinci ekzondaki E148Q mutasyonu da AAA'nın yaygın olduğu toplumlarda sık g6r6lmektedir (3). Ekson 10'daki M694V mutasyonu en sık g6r6len mutasyon olmakla birlikte ağır klinik ile de ilişkilidir (32).

## 2.5 Klinik Özellikler

AAA tekrarlayan ve kendini sınırlayan ataklarla seyreden otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. 1-4 gün süren ataklarda hastada ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı ve göğüs ağrısı görülebilir. Kas ve eklem ağrısı için bu süre daha uzun olabilir. Hasta ataklar arasında tamamen normaldir (1, 33).

Belirtilerin hastaların yaklaşık % 60'ında 10 yaşından önce, % 80-90'ında 20 yaşından önce başladığı görülmüştür (33). Ataklar için belirli bir tetikleyici söz konusu değildir fakat bazı hastalar menstrüasyon, emosyonel stres veya fiziksel aktivite ile tetiklendiği belirtirler. Ataklardan 12-24 saat öncesinde hastalarda anormal tat duyusu, iştah artışı, baş dönmesi, irritabilite ve titreme gibi prodromal belirtiler olabilir (34).

AAA iki farklı klinik tablo ile ortaya çıkar.

Fenotip 1; tekrarlayıcı kısa süreli serözit ve inflamasyon atakları ile seyreder.

Fenotip 2; ataklar olmadan doğrudan ilk bulgunun amiloidoz olduğu klinik tablodur (25, 35).

AAA'da semptomların sıklığı toplumlara göre farklılık göstermekle birlikte Türklerde tekrarlayan ateş atakları yaklaşık %93, peritonit %94, artrit %43, plörit %31 ve EBE %21 görülür (2). Hastalığın erkeklerde daha çok görülebileceği bildirilmesine rağmen ülkemizde kız ve erkek hasta sayıları neredeyse eşittir (26).

### 2.5.1. Tekrarlayan Ateş Atakları

Ani yükselen ve 38 °C üzerine çıkan ateş yüksekliği neredeyse tüm hastalarda gözlenir. Genellikle 12 saatte düşer fakat bazı hastalarda 3 güne kadar uzayabilir. Hastaların bir çoğunda ateş 38-40 °C dolaylarında seyrederken nadir olarak hastalarda subfebril ateş veya bazen ateşsiz ataklar olabilir. Bazı hastalar, hiç ateşlerinin yükselmediğinden bahsetmektedir. Ateşsiz ataklar yaşadığını belirten hastaların ateş takibi yapmadığı da gözlenmekle birlikte kolşisin kullanımı sırasında da, nöbetler sırasında ateş olmayabilir (1).

### **2.5.2. Karın Ağrısı**

Hastaların %95'inde ataklar şeklinde karın ağrısı mevcuttur. Karın ağrısı hastaların %55'inde ilk bulgudur. Hastalarda hafif distansiyondan peritonite kadar farklı klinik seyir olabilir. 6-12 saatte semptom ve bulgular geriler, 24-48 saat sonra hasta rahatlar ve genelde 72 saat sonra ağrı tamamen geçer (36). Ağrı lokalize başlayıp çoğu vakada yaygın hale gelir. Nadir vakalarda lokalize devam eder. Batın muayenede hassastır ve genelde irritasyon bulguları görülür. Birçok vakada dışkılama alışkanlıkları değişmez iken bazı vakalarda konstipasyon görülür. Nadir hastalarda diyare de görülebilir. Direk grafide hava sıvı seviyeleri görülebilir. Tanı zorluğu nedeniyle bazı hastalara apendektomi yapılır (37).

### **2.5.3. Göğüs Ağrısı**

Plevral ataklar çoğu zaman tek taraflı, solunumu güçlüğüne neden olan ağrılardır. Muayene genelde normal olmasına rağmen etkilenen taraf solunum seslerinde azalma veya plevral frotman duyulabilir. Akciğer grafisinde kostofrenik açıda küntleşme görülebilir ve nadir de olsa masif effüzyon ve atelektazi görülebilir (1, 38). Hastalarda perikardiyal effüzyon saptanabilir fakat semptomatik akut perikardit %1'den azdır. Keskin ve pleuritik göğüs ağrısı ile perikardiyal frotman duyulabilir (39, 40).

### **2.5.4. Eklem Tutulumu**

AAA hastalarında artralji ve artrit sık görülür. Tipik olarak, gezici olmayan, destrüksiyon yapmayan, eklemleri asimetric olarak tutan, mono veya oligoartiküler artrit şeklindedir. Genellikle büyük eklemler tutulur. En sık alt ekstremit eklemlerini tutar. Genellikle ani gelişir. Tetikleyen faktör olmayabileceği gibi travma veya egzersizle tetiklenebilir. 39-40 °C'ye varan ateşle birlikte etkilenen eklemde lokal inflamasyon bulguları mevcuttur. Kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve efüzyon oluşturur. Pek çok vakada atak 7 gün içinde gerilerken yaklaşık %5 hastada, özellikle diz veya kalça ekleminde, 1 yıla kadar uzayabilen uzamış artrit atakları olabilir. Hastaların büyük bir

kısımında artrit tamamen iyileşmesine rağmen bazı kronik artritli hastalarda sekel gelişebilir (2).

Akut artritte sinovyal sıvıda polimorfonükleer lökosit hakimiyeti mevcuttur. Kültür sterildir ve genelde radyolojik görüntüleme patoloji saptanmaz. Uzamış artritte en sık diz ve kalça eklemi tutulur. Ağrılı eklemi hasta kullanmak istemeyeceği için bölgedeki kasta atrofi gelişebilir. Radyolojik olarak ciddi jukstaartriküler osteoporoz, litik lezyonlar ve femur başı osteonekrozu görülebilir. Kronik sakroileit normal toplumdandan daha sık görülmekle birlikte hastalarda HLB-27 negatiftir. Kolşisin kullanımına rağmen sakroileit ilerlemesi devam edebilir (36).

### **2.5.5. Miyalji**

Miyalji, AAA'nın sık görülen bulgularındandır. Ağrı çoğu zaman fizik egzersiz veya uzun süre ayakta kalma sonrası ortaya çıkabilir, birkaç saatten bir güne kadar uzayabilir. Hasta istirahat veya non-steroid anti-inflamatuar ilaçlardan (NSAİİ) fayda görür (1).

Sonradan literatüre geçen uzamış febril miyalji kavramında; hastanın kas ağrısı 6 haftadan uzun sürebilir. Miyalji ile birlikte hastada karın ağrısı, ateş, artrit, diyare ve purpura görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksek, kreatin kinaz ve elektromiyogram normaldir. Altta yatan etyoloji belirgin değildir ama vaskülit olabileceği düşünülmektedir. NSAİİ'den fayda görmez tedavide steroid kullanılır (41-43).

### **2.5.6. Erizipel Benzeri Eritem**

AAA hastaların %3–46'sında, genelde diz ve ayak bileği arasındaki deri bölgesine lokalize, bazen de ayak sırtı üzerinde Erizipel benzeri kızarıklık olur. AAA için oldukça tipiktir. Türk hastalarda %20,9 Erizipel benzeri cilt lezyonu tanımlanmıştır (25). EBE düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde döküntüdür. Lezyonlar genellikle keskin kenarlı, 10-15 cm çapında, şiş ve kızarıktır. Palpasyonda bölgede hassasiyet ve ısı artışı saptanır (44). İnfeksiyöz eritem ya da selülitte karışabilir. Histolojisinde yoğun polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu gözlenir. Tedavisinde antibiyoterapi gerekmez, kendiliğinden iyileşir (45, 46) .

### **2.5.7. Akut Orşit**

Prepubertal erkek çocuklarının yaklaşık %3'ünde tek taraflı ağrı, şişme görülür. Tipik ateş ataklarında olduğu gibi kendiliğinden sekelsiz düzelir. Konservatif tedavi verilir. Testis torsiyonu ile karışabilir (36, 47, 48).

### **2.5.8. Vaskülitler**

AAA tek başına görülebildiği gibi sistemik vaskülit, spondiloartropati, multiple skleroz ve inflamatuvar barsak hastalıklarıyla beraber de görülebilir (49). AAA hastalarında vaskülit normal popülasyondan sık görülür (50). En sık görülen vaskülit HSP'dir (yaklaşık %7) (51). PAN birlikteliği ile görülen vakalar da literatürde mevcuttur (yaklaşık %1) (51, 52). Bu hastalıkları sıklık olarak uzamış febril miyalji (UFM) takip eder (41). BS de artmış sıklıkta görülür ama iki hastalığın birlikteliği hala tartışmalıdır. HSP olan hastalar iyi sorgulandıklarında altından AAA çıkabilir. Çocukluk ve genç yaşta ortaya çıkan PAN'da AAA tanısı mutlaka değerlendirilmelidir (53).

### **2.5.9. Aseptik Menenjit**

Nörolojik tutulumda en sık baş ağrısı görülür fakat nadir de olsa aseptik menenjit bildirilen vakalar mevcuttur (53).

### **2.5.10. Amiloidoz**

Kronik inflamasyon sonucu gelişen amiloidoz, AAA'nın en ölümcül komplikasyonudur. Amiloidoz terimi ilk kez 1895 yılında Rudolph Virchow tarafından tanımlanmıştır. Bazı serum proteinlerinin neden olduğu fibriler dokunun ekstraselüler alanda birikimini ifade etmektedir (54). Amiloidoz biriken proteinin özelliğine göre ikiye ayrılır. Primer amiloidoz AL (Amiloid Light Chain); immunglobulin hafif zincirlerden oluşur. Sekonder amiloidoz ise AA; (Amiloid Associated) immunglobulin olmayan proteinlerden oluşur (55). AAA'da amiloidoz AA tipidir ve biriken madde serum amiloid A'dır (SAA) (28) .

Türkiye’de yapılan bir çalışmada AAA hastalarında amiloidoz insidansı %12.9 bulunmuştur (25). Türkiye’de sekonder amiloidoz vakalarından %60’ına AAA’nın neden olduğu bildirilmiştir (56).

Sekonder amiloidoz ile genetik faktörler arasında ilişki olduğu saptanmıştır. MEFV geni M694V mutasyonu homozigot olan hastalarda erken klinik başlangıç yaşı, artmış hastalık aktivitesi ve artmış amiloidoz riski saptanmıştır. Bunun aksine ekson 2 E148Q mutasyonu saptanan bireylerde düşük hastalık aktivitesi ve amiloidoz riskinin azaldığı saptanmıştır (57-59). Yapılan çalışmalarda çevresel faktörlerin de etkili olabileceği gösterilmiştir. Aynı mutasyonu taşıyan Ermenistan Ermenilerinde ve ABD’de yaşayan Ermenilerde insidans farklı bulunmuştur (60).

Amiloidoz tipik atakları olan hastalarda meydana gelebildiği gibi (fenotip 1), semptomatik olmayan hastalarda da görülebilir (fenotip 2)(35). Sekonder amiloidozda en sık tutulan organ böbrektir. Hastalarda ilk bulgu proteinürüdür. Bu nedenle AAA hastaları proteinüri açısından takip edilmelidir. Proteinüri başladıktan yaklaşık 2-13 yıl sonra son dönem böbrek yetmezliği gelişir (61). Proteinüri saptanan hastalarda biyopsi ile mutlaka amiloidoz gösterilmelidir. Bu amaçla renal, rektal ya da gingival örnekleme yapılabilir. Yapılan bir çalışmada amiloidoz böbrek biyopsisinde %88, rektum biyopsisinde %75 ve diş eti biyopsisinde %19 oranında gösterilebilmiştir (62).

Kolşisin kullanımının artmasından sonra yapılan çalışmalarda; kolşisin kullanımının, amiloidozu azalttığı saptanmıştır (62, 63).

Tanı etkilenen dokundan yapılan örneklemede amiloid fibrillerinin görülmesi ile konur. Elektron mikroskobu ya da Kongo kırmızısı, thioflavin t gibi spesifik boyalarla polarize ışık mikroskobu altında incelenir (64).

AAA amiloidozunda böbrek dışında adrenal, mide-barsak, dalak, karaciğer, tiroid, cilt, nadiren kalp ,akciğer ve testislerde amiloid birikimi meydana gelebilmektedir ve hastalarda buna bağlı şikayetler gelişebilir (65).

Tedavide hastalık aktivitesinin kontrolü önemlidir. Kolşisin hastaların %60’ında atakları önler, %20-30’unda atak sıklığını azaltır. Yapılan çalışmalarda

saptanmıştır ki, kolşisin sekonder amiloidoz gelişimini önler. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda renoprotektif etkisi vardır ve proteinüriyi azaltır (62, 66).

## **2.6. Laboratuvar Bulguları**

AAA tanısı için spesifik bir tanı yöntemi olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda akut faz reaktanları ataklı ve ataksız dönemlerde hatta tedavi alan ve almayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen değişiklik göstermiştir (1).

### **2.6.1. Kan**

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): İnflamatuvar olayları saptamak için oldukça sık kullanılır. Atak dönemlerinde yükselmesine rağmen enfeksiyon, malignite gibi sebepler de yüksekliğine neden olabilir.

C-Reaktif protein (CRP): Akut veya kronik inflamasyonun belirteçidir. Yapılan bir çalışmaya göre bütün ataklar sırasında yükselen tek akut faz reaktanı CRP'dir. %88 ESH, %63 fibrinojen ve %50 lökosit ataklarda yükselir. Atak bitince akut faz reaktanlarının düzeyi düşer. Ataklar arası CRP yüksekliği subklinik inflamasyon göstergesidir (67).

Fibrinojen: İnflamasyonda yükselir. AAA hastalarında atak sırasında 3-5 gün yüksek kaldıktan sonra tamamen normale döner (67). Fibrinojen yüksekliği ESH'yi etkileyebilir.

Serum Amiloid A: İnflamasyonda yükselir. Yapılan bir çalışmada hastaların % 29'unda tanıda SAA anlamlı bulunmuştur. Diğer hastalarda kolşisinin dozunu düzenlemek için kullanılmıştır. Ataksız dönemde hastaların 1/3'ünde yüksek SAA düzeyi saptanmıştır. SAA düzeyinde en çok artış saptanan hastalar proteinürisi olan ve tedaviyi düzensiz kullanan hastalardır. Yine aynı çalışmada en yüksek SAA düzeyi M694V mutasyonu olan hastalarda saptanmıştır (68).

Atak döneminde lökosit artar. Seruloplazmin, haptoglobin ve çeşitli sitokinler yükselir (1).

### **2.6.2. İdrar**

Proteinürinin amiloidoz belirteci olması açısından önemlidir. Ataklar sırasında mikroskopik hematüri ya da geçici proteinüri saptanabilir.

### **2.6.3. Eklem Sıvısı**

Eklemde örneklem yapılırsa eklem sıvısının steril olduğu görülür. 100000 mm<sup>3</sup>'e kadar lökosit görülebilir. Polimorfonükleer lökosit hakimiyeti saptanır (38).

### **2.6.4. Genetik**

AAA genetik testlerle tanısı desteklenen bir hastalıktır. Genetik testlerin negatif olmasıyla hastalık dışlanamaz. AAA hala klinik bir tanıdır (6). AAA kromozom 16'nın kısa kolunda bulunan MEFV geninde oluşan mutasyonlar nedeniyle oluşur. MEFV geni 10 ekzondan oluşur. En önemli onuncu ekzon mutasyonları M694V, V726A, M680I ve M694I olup, ikinci ekzonda da E148Q mutasyonu tanımlanmıştır (69). Hastalığın otozomal resesif kalıtımı olması nedeniyle mutasyonun iki alelde de olması anlamlıdır. M694V homozigot mutasyon şiddetli hastalık fenotipini ve erken başlangıçlı hastalığı işaret eder. Bu mutasyona homozigot sahip ve semptomsuz bireyler mutlaka yakın takip edilmelidir. E148Q varyantı yaygın olmasına rağmen hala patojenitesi netlik kazanmamıştır. AAA için 2 patolojik mutasyon taşıyan bireyler asemptomatik olsa bile amiloidoz için yüksek riske sahiplerse yakın takip edilmelidir (6).

### **2.7. Tanı**

AAA tanısı klinik bir tanıdır. Tekrarlayan ateş epizotları, EBE'leri, akut batın için yapılan araştırmalarda altta yatan sebep bulunamayan, tekrarlayan laparotomileri olan, birinci derece akrabalarında AAA hastalığı öyküsü olan ve hastalığın sık görüldüğü milletlerden kişilerde tanıda mutlaka akılda olmalıdır. Semptomatik hastada genetik testler tanıyı destekler. Klinik olarak AAA ile uyumlu fakat genetik teste göre mutasyon saptanmayan ya da heterozigot mutasyon taşıyan hastalar 6 ay kolşisin tedavisi altında izlenir (36).



Hastalık tanısı konulduktan sonra hastanın ömür boyu tedavi alacak olması nedeniyle bazı tanı standartları geliştirilmiştir. 1967 yılında Tel Hashomer kriterleri getirilmiş ve 1997 yılında Livneh ve ark. Tarafından bu kriterler revize edilmiştir (6, 7).

### 2.7.1. Tel-Hashomer Tanı Kriterleri

#### Kısa versiyon

##### Majör kriterler

- Peritonit, sinovit veya plöritin, eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
- AA tipi amiloidoz
- Düzenli kolşisin tedavisine yanıt

##### Minör kriterler

- Tekrarlayan ateş atakları
- Erizipel benzeri eritem
- Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Tel-Hashomer (kısa versiyon)tanı kriterlerinde öykü, soy geçmişi, klinik bulgular ve hastanın kolşisin tedavisine verdiği yanıtlar değerlendirilerek; major ve minör kriterler belirlenmiştir.

≥ 2 major kriter veya 1 major+ 2 minör kriter ile kesin tanı konulur

1 major+ 1 minör kriter varlığında ise AAA tanısı muhtemeldir.

### 2.7.2. Livneh Tanı Kriterleri

##### Majör kriterler

Tipik ataklar (Tipik atak:≥3 aynı tipte atak, rektal ateş≥38C°, 12-72 saat süren atak)

- Peritonit (jeneralize)
- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
- Plörit (tek taraflı) veya perikardit
- Yalnız ateş

### Minör kriterler

- Karın ve göğüs veya eklem ağrısı olan atipik ataklar  
(atipik ataklar: aşağıdaki istisnai durumlardan en az birinin olması)
  - Vücut sıcaklığı <38C°
  - 6-12 saat ya da 3-7 gün süren atak
  - Abdomen ataklarında peritonit bulgusu olmaması
  - Lokalize karın ağrısı olması
  - Diz, kalça ve ayak bileği dışındaki eklemlerde artrit olması)
- Egzersiz sonrası bacak ağrısı
- Kolşisin tedavisine olumlu yanıt

### Destekleyici kriterler

1. Uygun etnik köken
2. Aile öyküsü
3. Başlangıç yaşı <20 yaş  
Aşağıdaki ilk 4 madde atağın özellikleri ile ilgilidir.
4. Ciddi yatak istirahati gerektiriyor olması
5. Kendiliğinden remisyona girmesi
6. Ataklar arasında belirti olmaması
7. Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasında anormallikle olan inflamatuvar yanıt (lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A, fibrinojen)
8. Epizodik hematüri/proteinüri
9. Karın ağrısı nedeni ile yapılan ancak sonuç elde edilemeyen laparotomi ve apendektomi öyküsü
10. Ebeveyn akrabalığı

Tanı:  $\geq 1$  major ya da  $\geq 2$  minor kriter ya da 1 minör +  $\geq 5$  destekleyici kriter ya da 1 minör  $\geq$  ilk 5 destekleyici kriterde 4'ünün olması (7).

Başka bir tanı yöntemi ise kolşisin tedavisine verilen yanıtıdır. Bu yöntemde şöyledir; AAA tanısı düşünülen hastaya 1mg/gün dozunda kolşisin başlanır ve

sonrasında 6 ay süreyle hasta izlenir. Bu dönemde hastanın atakları devam ederse sırasıyla 1,5 mg/gün ve 2,0 mg/gün dozlarına çıkılır. Altı ay süreyle atak olmadığı görüldüğünde tedaviye son verilir. Tedavi kesildikten sonra ilk bir yılda atak olursa AAA tanısı konulur; olmazsa test anlamlı değildir. 2.0 mg/gün dozunda kolşisin alan hastalarda ataklar sürerse test anlamlı değildir (38).

## **2.8. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi**

AAA hastalarında hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilen bir skorlama sistemi kullanılmaktadır (70).

### **1. Başlangıç yaşı**

6 yaş altı: 4 puan 6-10: 3 puan 11-20:2 puan 21-31: 1 puan 31 yaş üzeri:0 puan

### **2. Atak sıklığı**

Ayda ikiden fazla atak: 3 puan Ayda 1-2 atak: 2 puan Ayda bir ataktan az: 1 puan

### **3. Atakları kontrol eden kolşisin dozu**

>2 mg/gün: 4 puan 2 mg/gün: 3 puan 1,5 mg/gün: 2 puan 1mg/gün: 1 puan

### **4. Eklem tutulumu**

Uzamış artrit: 3 puan Akut eklem tutulumu: 2 puan

### **5. Erizipel benzeri eritem varsa: 2 puan**

### **6. Amiloidoz**

Varsa: 3 puan Fenotip II şeklinde ortaya çıkarsa:4 puan

Skorlama: 3-5 puan:hafif hastalık

6-8 puan: Orta ağırlıkta hastalık

9 puan ve üstü: Ağır hastalık

## **2.9. Ayırıcı Tanı**

Non spesifik bulguları nedeniyle bir çok hastalıkla karışabilen AAA ateş atakları ile seyrettiği için herediter periyodik ateş sendromlarıyla da karışır.

- ❖ Abdominal ataklar: Karın ağrısı nedeniyle AAA'nin karışabileceği başlıca hastalıklar; akut apandisit ,renal kolik, intermittan porfiri, hipertrigliseridemi, kolelitiazis, rekürren piyelonefrit -rekürren kolesistit ,ince barsak obstrüksiyonu, pelvik inflamatuvar hastalık , rekürren pankreatit, peptik ülser, ovulasyon-menstruasyon ağrısı, rekürren hemolitik ataklar, orak hücreli anemi, abdominal epilepsi , sifilitik nöropati, behçet hastalığı, herediter anjioödem, crohn hastalığı ve ülseratif kolittir.
- ❖ Artrit atakları: Artrit atakları nedeniyle AAA'nın karışabileceği başlıca hastalıklar: BS, reiter sendromu, diğer spondiloartropatiler, sarkoidoz, akut romatizmal ateş , palindromik romatizma ,juvenil idiyopatik artrit , gut, septik artrit
- ❖ Göğüs ağrısı atakları: Plöroperikardit, pnömoni, pulmoner emboli, rekürren benign perikardit

**Tablo 1.** Herediter Periyodik Ateş Sendromları

<b>HPAS</b>
1. Ailevi akdeniz ateşi (AAA)
2. Hiperimmünoglobulinemi D Sendromu
3. Tümör Nekroz Faktör Reseptörü ile ilişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)
4. Aft, farenjit, adenit ile birlikte olan periyodik ateş (PFAPA)
5. Cryopyrin ilişkili periyodik sendromlar(CAPS) <ul style="list-style-type: none"> <li>- ailesel soğuk otoimmün sendrom (FCAS)</li> <li>- Muckle-Wells sendromu (MWS)</li> <li>-noenatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMID)</li> </ul>

Hiperimmünglobülin D sendromu : Mevalonat kinazı kodlayan MVK geninde mutasyon olması ile ortaya çıkan OR bir hastalıktır (71). Gelişme geriliği, hepatosplenomegali ve ateş atakları görülür. Hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar ilk 1 yılda görülmeye başlar. AAA'dan farklı olarak ataklar 3-7 gün sürer, yüksek immünglobülin D seviyesi saptanır. İdrarda artmış mevalonik asit düzeyi

saptanır (72). Hastalarda karın ağrısı, diyare, kusma, destrüktif olmayan artrit, yaygın makülopapüler döküntü ve ağrılı servikal lenfadenopati (LAP) eşlik edebilir.

**Tümör Nekroz Faktör Reseptörü ile ilişkili Periyodik Sendrom (TRAPS):** Otozomal dominant kalıtlıdır. Hastalık TNFRSF1A (12p21) genindeki bozukluğa bağlı ortaya çıkar. Ataklar AAA ataklarına göre daha uzun sürer. Etnik köken olarak İrlandalılarda daha sık görülmesine rağmen farklı etnik gruplardan bildirilmiş vakalar mevcuttur. Ateş, karın ağrısı, döküntü, göz bulguları, baş ağrısı, pleuritik ağrı ve LAP görülür. Şikayetler olduğu dönemde akut faz yanıtı ve lökositoz olur (73). Hastaların yaklaşık %10-15'inde amiloidoz görülebilir (74).

**Aft, farenjit, adenit ile birlikte olan periyodik ateş (PFAPA):** PFAPA diğer periyodik ateş sendromlarına göre daha sık görülür. Etiyolojisi bilinmemektedir. Hastalıkta sitokilerin rolü önemlidir. Erken çocuklukta başlayan ve 3-4 haftada bir tekrar eden febril epizodlarla seyreder. Birçok hastada ateş atakları tek belirgin klinik bulguyken, 3-6 gün süren farenjit, aftöz lezyon, LAP, halsizlik, baş ağrısı ve hafif karın ağrısı da görülebilir (72). AAA ile farkları; MEFV gen mutasyonu olmaması, PFAPA'nın 4 haftada 1 gibi bir siklusunun olması AAA'da belirli bir zaman olmaması, AAA'da LAP ya da tonsillit olmaması, AAA ataklarının glukokortikoidle durdurulamaması ve PFAPA'da karın ağrısı hafif orta şiddetteyken AAA'da hastaların akut batın ve/veya artrit ile seyretmesi sayılabilir (75).

**Cryopyrin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS):** Kriyopirin proteinini kodlayan NLRP3 geninde oluşan mutasyon nedeniyle oluşan hastalıktır. Genelde birbiri içine geçen 3 klinik sendrom mevcuttur (76, 77).

- Ailesel soğuk otoimmün sendrom (FCAS): CAPS'in en hafif formudur. Genelde soğuk bir ortama girilmesi ile tetiklenen hastalıkta semptomlar; ateş, ürtikeryal raş, ciddi artralji ve konjonktival akıntıdır. Semptomlar genelde yaşamın ilk yılında ortaya çıkar (78). Soğukla tetiklenmesi ve konjonktivit olması diğer HPS'lerden ayrılmasını sağlar. Ataklar genelde 24 saat içinde kendiliğinden geçer.

- Muckle-Wells sendromu (MWS) : Nadir görülen hastalığın triadı; sensorinöral işitme kaybı, intermitan ateş, baş ağrısı, ürtikeryal raş, eklem bulguları ve nefropatiye neden olan sekonder amiloidozdur (79).
- Noenatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMID): Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom olarak da bilinir. Kriyopirinopatilerin en ağır formudur. Ateş, kronik menenjit, üveit, sensorinöral işitme kaybı, ürtikeryal raş ve karakteristik deformite yaratan artropati klinik bulgularıdır (80).

AAA'nın ayırıcı tanısında değerlendirilmesi gereken diğer hastalıklar siklik nötropeni, sistemik juvenil idiyopatik artrit/erişkin still hastalığı, PAN, HSP, Behçet hastalığı gibi abdomeni tutan vaskülitler, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi sistemik romatolojik hastalıklar, parvovirus B19 gibi enfeksiyonlar, lösemi ve myelodisplastik sendrom gibi malignitelerdir.

## **2.10. Tedavi**

AAA'da tedavinin amacı hem hastanın semptomlarını ve ataklarını azaltarak hayat kalitesini arttırmak hem de inflamasyonu azaltarak amiloidoz ve oluşturacağı komplikasyonların önüne geçmektir. AAA'nın temel tedavisi kolşisinidir. Kolşisin hem amiloidoz için profilaktik hem de semptomları azaltmada etkindir. Atakların sıklığı ya da şiddetine bakılmaksızın tüm hastalarda ilk tedavidir (19, 81, 82).

### **2.10.1 Kolşisin**

Colchicum autumnale (çiğdem, safran) bitkisinden elde edilen kolşisin 1972 yılından beri AAA tedavisinde kullanılmaktadır (19, 20). Kolşisin atakların hem süresini hem sıklığını hem şiddetini azaltır. İlacı düzenli ve uygun dozda alan hastaların çok büyük kesiminde amiloidozu engeller. Uygun dozda ve düzenli kullanılmasına karşın hastaların %5-10'unda kolşisine yanıtı yoktur. Yaklaşık %30'unda kısmi yanıt görülür. %2-10'luk kesim yan etkileri nedeniyle kolşisini tolere edemez (5) .

Yapılan çalışmalarda kolşisinin atak sıklığını azalttığı çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalarda görülmüştür (81-83). Ayrıca kolşisin amiloidozdan dolayı ile böbrek hastalığından koruyucu etki gösterir (62, 84).

10 yaş üzeri çocuklarda ve erişkinlerde önerilen doz 1,5 mg/gündür. Hastada önceden olan renal amiloidoz varsa ya da yüksek sıklıklı atak, uzun süren atak, birden fazla bölgeyi içeren ataklar varsa doz 2 mg/gün'e çıkarılabilir (85, 86). Kolşisini tek doz almanın, dozu ikiye bölmeye kıyasla etkinlik farkı saptanmamıştır. Eğer hastada intolerans yoksa kolşisinin tek doz alınması önerilir (87). Sıklıkla gastrointestinal olan yan etkiler nedeniyle kolşisin düşük doz başlanır sonra yükseltilir. Yetişkinde 3 mg/gün dozu aşılmamalıdır. Atakta kolşisin dozunu arttırmanın atak semptomlarına herhangi bir etkisi gösterilememiştir. Kolşisin yan etkiler nedeniyle intravenöz kullanılmaz.

Kolşisin kullanan hastalar ilk önce 3-6 ayda bir hem ataklar, atakların şiddeti hem kolşisinin yan etkileri açısından takip edilmelidir. Doz belirlendikten sonra takip 6 ayda bir yapılmalı ve lökopeni açısından hemogram istenmelidir. İlaça hastalık yanıtının takibi için ESH, CRP ve uygunsuz SAA istenmelidir. Renal amiloidozun ilk bulgusu olan proteinüri için idrar proteini bakılmalı ve karaciğer-böbrek fonksiyon testleri doz ayarlaması için kontrol edilmelidir.

Kolşisin daha çok nötrofillerin hareket kabiliyetini engelleyerek inflamasyon bölgesine ekstrasvazasyonu önler. İlacın mitotik arrest özelliğinin AAA tedavisinde etkin olmadığı düşünülüyor çünkü o etkisi için AAA tedavi dozundan daha yüksek bir dozda kullanılması gerekiyor (88, 89).

Nefrotik sendromu olan AAA hastalarında kolşisin ile hastalığın ilerleyişi yavaşlayabilir ve protein atılımı azalabilir fakat tedavi plazma kreatinin konsantrasyonu 1.5 mg/dl olmadan başlanmalıdır (85, 90). Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kolşisin tedavisi işe yaramayabilir (85). Transplante böbrekte hastalığın tekrar etmesini engelleyebilir (86).

1-2 mg/gün dozunda kolşisin güvenilirdir. En sık yan etkisi bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Hastaların çok az bir kısmında kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite ve myotoksisite yapabilir. Sitokrom P450 3A4 üzerinden

metabolize olan ilaçlar kolşisinin etkisini arttırabilir. Beraber kullanılan ilaçlar dikkatlice incelenip düzenlenmelidir. Kolşisin kullanmanın erkek infertilitesine etkisi tartışmalıdır. Oligospermiye neden olduğunu belirten yayınlar olsa da tam tersi yayınlar da mevcuttur (91, 92). Yüksek dozda alınması kolera benzeri tabloya neden olabilir. Dehidratasyon, şok, akut renal yetmezlik, alopesi, kemik iliği yetmezliği, hepatik yetmezlik, epileptik nöbet, dissemine intravasküler koagülasyon, şok ve ölüm olabilir (93). Kronik renal yetmezlikte ve karaciğer sirozunda ilaç kullanımında çok dikkatli olunmalıdır çünkü her ikisinde de kolşisin klirensi azalır ve toksisite artar. İlaç dozu azaltılmalı ve daha yakın takip yapılmalıdır (94). Gebe kalmak isteyen ve gebe kadınlarda kolşisin kullanımına devam edilmesi önerilir. AAA hastalarında emzirme döneminde de kullanılmalıdır (95, 96).

Kolşisin dirençli hastalar: Kolşisin direnci nedeniyle araştırılan hastaların bir kısmının tedaviyi düzenli almadığı fark edilmiştir. Bu sebeple hasta mutlaka ayrıntılı sorgulanmalıdır (97). Eğer tanı kesin ise alternatif ilaçlar değerlendirilmelidir. Kolşisin dirençli AAA hastası demek için maksimum tolere edilebilir dozda (erişkin 3 mg/gün, çocuk 2 mg/gün) kolşisin kullanımına rağmen sık atak geçiren hastadır. Maksimum tolere edilebilir dozda ilaç almasına rağmen 6 aylık takibinde ayda 1 veya daha fazla atak geçiren ve ataklar arasında bile yüksek ESH, CRP, SAA düzeyi saptanan hastalardır.

## **2.10.2 Tedavide Kullanılan Yeni Ajanlar**

### **İL-1 inhibe edici ajanlar**

Canakinumab: Direk İL-1 $\beta$  üzerine tam humanize immunglobulin-G antikorudur. Kolşisin dirençli hastalarda tedavi edici ve proteinüriye etkili olduğu gösterilmiştir (98). Canakinumab'ın anakinradan farkı İL-1 $\beta$ 'ya spesifik olmasıdır (99). Subkutan 150 mg kullanılır. Yarı ömrü 26 gün olduğu için ayda 1 uygulanır. Yakın zamanda etkinlik üzerine yapılan bir çalışmada hastaların %61'inde 16 hafta içinde yeni atak olmamıştır. Doz 150 mg/ay'dan 300 mg/ay'a çıkıldığında bu oran %71'e yükselmiştir (100). Ülkemizde yapılan bir çalışmada canakinumaba tam yanıt sağlanmıştır (101).



Anakinra: Rekombinant İL-1 antagonistidir. İL-1 antagonistleri arasında yapılan bir çalışmada hastaların %77'sinin tedaviye tam yanıt verdiği görülmüştür (98). Erişkinde 100-200 mg/gün ya da haftada 3 kere kullanılır. Ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada 26 hastanın 20'sinde tam remisyon, 6'sında ataklarda azalma saptanmıştır (102).

Rilonacept: Rekombinant çözüner İL-1 tuzak proteinidir. Hem İL-1 $\beta$  hem İL-1 $\alpha$ 'ya yüksek afiniteye bağlanır. Tuzaklayarak etkisizleştirir. Kullanım dozu 2.2 mg/kg/hafta ve uygulama yolu subkutandır. Yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada atakları %76 azalttığı hayat kalitesini arttırdığı saptanmıştır. Fakat atak süresini kısaltmadığı görülmüştür (103).

Literatürde talidomid, etanercept, tocilizumab, adalimumab ve infliximab kullanan hastalardan bahsedilse de gerçek etkinlik ve güvenilirlik yeterli rapor ve kontrollü çalışma olmadığından bilinmemektedir (104-108). Yine interferon  $\alpha$  kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmış olsa da mevcut bilgiler kısıtlıdır (109).

**Atak Tedavisi:** Kolşisin dozunu arttırmanın atak tedavisine etkisi saptanamamıştır. AAA ataklarına spesifik bir tedavi olmayıp palyatif tedaviler kullanılabilir. Tek kör plasebo kontrollü bir çalışmada metilprednizolonun karın ağrısını azaltabileceği fakat akut faz reaktanları üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (110).

**Özel Durumların Tedavisi:** Kronik artrit: Biyolojik ya da non biyolojik DMARDS kullanılır (111). Spondiloartropatisi olan hastaların tedavisine sülfasalazin ve metotreksat eklenebilir. Yanıt yoksa anti-TNF ajan başlanabilir.

Febril miyalji: Uzamış febril miyaljide glukokortikoid tedavisi verilebilir.

Egzersiz sonrası miyalji: NSAİİ kullanılabilir.

## 2.11. Epikardiyal Yağ Dokusu

Kalbin visseral yağ dokusuna epikardiyal yağ dokusu adı verilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterildi ki; bölgesel yağlanma metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (8). EYD'nin ürettiği adipo-sitokinler ile obezite, bozulmuş glikoz toleransı, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet ve aterosklerozun ilişkili olduğu saptanmıştır (9). Serbest yağ asidi, adiponektin ve

inflamatuvar sitokinler salarak vasküler düz kas tonusunda etkili olabilen metabolik aktif bir organdır (112).

### **2.11.1. Anatomi**

Mediastinumda bulunan kalp, kalpten çıkan büyük arterler ve kalbe giren büyük venler perikardiyum ile çevrilidir. Çift kat olan perikardiyumun 2 tabakası fibröz ve seröz tabakalardır. Fibröz perikard dışta ve seröz perikard içte yer alır. Fibröz perikard kalbi ve büyük damarların kalp etrafındaki kısımlarını güçlü bir dış kese gibi sıkıca sarar. Seröz perikard lamina parietalis ve lamina viscaralis olmak üzere 2 yaprağa ayrılır. Fibröz perikard, seröz perikard ve lamina parietalise parikard denilir. Lamina visceralise epikard denilir (113). Yani EYD miyokard ve lamina visceralis arasında bulunur ve koroner arterlerden beslenir. Miyokard ve EYD arasında fasiya olmadığı için mikrosirkülasyonları ortaktır (10).

EYD embriyogeneizde kahverengi yağ dokudan köken alır (114). EYD farklı lokalizasyonlarda bulunabilir. En fazla bulunduğu yerler; atriyoventriküler ve interventriküler oluklar olup atriumların serbest duvarları boyunca ve apendikslerin etrafıdır. EYD'nin artmasıyla ventriküller arası boşluk dolup epikardiyumun tüm yüzeyini kaplayabilir. Küçük bir miktar yağ dokusu koroner arter dalları adventisyasını takip ederek miyokardiyum içine uzanabilir [109] . Ancak farklı türlerle yapılan çalışmalarda bunun tüm türler için geçerli olmadığı görülmüştür. Fareler ve laboratuvar ratlarında çok az EYD bulunur ya da bulunmaz (114).

### **2.11.2. Fizyoloji-Patofizyoloji**

EYD'nin hem koruyucu hem olumsuz etkisinden bahsedilir. Çok düşük bir adiposit miktarına sahiptir fakat diğer visceral yağ depolarına göre yağ asiti alım ve salım kapasitesi çok yüksektir (115). Yapılan bir çalışmada gine domuzlarında EYD'nin diğer yağ dokulara göre lipoliz ve lipogenez kapasitesinin yaklaşık 2 kat yüksek olduğu gösterilmiştir. Normal şartlarda sertbest yağ asitlerini absorbe eder, yüksek yağ asiti etkisinden kalbi korur. Enerji ihtiyacı arttığında enerji kaynağı sağlar ve serbest yağların miyokarda ulaşmasını sağlar (115). Yine EYD'nin kalbi hipotermiden koruyor olabileceği düşünülüyor (116). Yine EYD'nin koroner arterleri mekanik travmalardan koruyor olabileceğini belirten değerlendirmeler mevcut (117).

EYD endokrin ve parakrin bir organdır. Bir çok adipositokin salgılayan bu dokunun salgıladığı başlıca proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinler; TNF- $\alpha$ , MCP-1 (monosit kemoatraktan protein) , IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-1Ra (İnterlökin-1 reseptör antagonisti) , IL-6, IL-8, IL-10, CRP, ICAM (intraselüler adezyon molekülü), RANTES, Prostaglandin D2, haptoglobin,  $\alpha$ 1-glikoprotein, JNK (c-Jun N-terminal kinase), sPLA2-IIA (sekretuar tip 2 fosfolipaz A2), serbest yağ asidi bağlayıcı protein 4, NGF (nöronal büyüme faktörü), FLT-1 (vasküler endotelial growth faktör reseptör-1), resistin, visfatin, omentin, leptin, PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör), anjiotensin, anjiotensinojen. Adiponektin, adrenomedullin gibi anti-inflamatuvar ve antiaterojenik adipokinler de salgıladığı bilinmektedir. Termoijenik etkilerini UCP-1 (uncoupling protein-1) ile gösterdiği düşünülmektedir. UCP-1 kahverengi yağ doku belirteci olup yakın zamanda EYD içinde tespit edilmiştir. Kahverengi yağ doku; soğuğa maruziyette sıcak yanıtı oluşturur ve otonom sinir sistemini aktive eder (117). Yine son zamanlarda yapılan çalışmalarda serbest yağ asidi bağlayıcı protein-4'ün insanlarda metabolik sendromda sentezinin arttığı gösterilmiştir (118). Etkilerinin hem komşuluğu nedeniyle parakrin yolla hem de saldığı adipositokinlerle vazokrin yolla koroner arterler üzerinden yapar (8).

<p><b>FİZYOLOJİK-BİLİNEN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Miyokardın enerji kaynağı</li> <li>✓ Anti-aterojen ve anti-inflamatuvar sitokinler için kaynak</li> <li>✓ Koroner arterlerin mekanik korunması</li> </ul>	<p><b>PATOFİZYOLOJİK-BİLİNEN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fazla SYA sentezi ve salınımı</li> <li>✓ Miyokard içi yağ dağılımının düzenlenmesi</li> <li>✓ İntrensek inflamatuvar durum</li> <li>✓ Proaterojenik ve proinflamatuvar sitokinler için kaynak ve salınım</li> <li>✓ Koroner arter hastalığı ile ilişkili</li> <li>✓ Biventriküler hipertrofi ile ilişkili</li> <li>✓ Bozulmuş biventriküler diastolik gevşeme ve dolum</li> <li>✓ Atrial fibrilasyonla (AF) ilişkili</li> </ul>
<p><b>FİZYOLOJİK-İLİŞKİLENDİRİLEN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Miyokardı fazla SYA'nın toksisitesinden koruma</li> <li>✓ Koroner arterlerin pozitif remodelingi</li> <li>✓ Miyokardın termoregülasyonu</li> <li>✓ Soğukla aktive olan kahverengi yağ dokusu özellikleri</li> <li>✓ İntrensek kardiyak sinir sisteminin düzenlenmesi</li> </ul>	<p><b>PATOFİZYOLOJİK-İLİŞKİLENDİRİLEN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Kalple fonksiyonel ilişki</li> <li>✓ KAH' da rol oynaması</li> <li>✓ AF' de rol oynaması</li> <li>✓ İntrensek kardiyak sinir sisteminin anormal regülasyonu</li> </ul>

Tablo 2. EYD'nin Fizyolojik, Patofizyolojik özellikleri (117)

### 2.11.3. Ölçüm

Yapılan otopsielerde insanlar için ağırlığı yaklaşık 50 gr olup kalp kütesinin yaklaşık %15'ine denk geldiği görülmüştür. Aynı çalışmada sağ ventrikül, sol ventrikül ve EYD'nin direk ilişkili olduğu görülmüştür (119).

EYD'nin ölçümünde MRG, bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. Fakat ikisi de nispeten zor ve pahalı tetkiklerdir. Bu sebeple ekokardiyografi ile ölçüm yapmak klinikte daha uygundur (10). Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik değerlendirilmesi ilk kez Iacobellis tarafından 2 boyutlu cihaz kullanılarak 2003 yılında yapılmıştır. Diyastolde doku basınç altında olduğu için ölçüm sistol sonunda sağ ventrikül duvarından ölçüm yapılmalıdır (120, 121). Yapılan çalışmalarda daha resmileşmiş bir üst limit bulunmamakla birlikte 1-23 mm arasında ölçümler yapılmıştır. Erkekler için ortalama değer 7 mm iken kadınlar için değer 6,5mm'dir (122). Yapılan diğer 2 çalışmada ortalama 7 mm ve 6.3 mm olarak değerlendirilmiştir (123, 124).

EYD'nin ölçümü kardiyometabolik riski belirlemek adına kıymetlidir. Bel çevresi ölçümü gibi visseral yağ tahmini için kullanılan ölçümlerden daha güvenilirdir. Objektif, non-invaziv , uygulaması kolay ve CT, MRG'ye göre ucuzdur (10).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hasta Popülasyonu

Bu çalışma Kasım 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniğine başvuran AAA hastaları arasından 45 atak, 57 remisyon vakası seçilerek yapıldı. Bu hastalar 47 kişilik kontrol grubu ile kıyaslandı. Bu çalışma prospektif olarak planlandı ve çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam ile hastanemizden 2. Helsinki deklarasyonunda belirtilen özelliklere uygun etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya katılacak hastalar Tel-Hashomer kriterlerine göre değerlendirildi. Kardiyak, renal, hepatik ve pulmoner hastalığı olan hastalar ve diyabet, hipertansiyon nedeni ile takipli hastalar çalışmaya dahil edilmedi. AAA hastalarının retrospektif olarak hastaların gen mutasyonları değerlendirildi. Hastalara istirahat sonrası rutin elektrokardiyografi çekildi. Hastalar yaşları, cinsiyetleri, ebeveyn akrabalığı, ailede AAA öyküsü, apendektomi öyküsü, tanı yaşı, tanıda gecikme (ay) açısından aynı klinisyen tarafından sorgulandı.

Hastaların kan basıncı oturur pozisyonda hasta en az 15 dakika dinlendikten sonra sistolik ve diyastolik basınçlar alınarak kaydedildi. Hastaların VKİ, kilo (kg) / boy<sup>2</sup> (metre) formülü ile hesaplandı. Bel çevreleri ölçüldü.

Klinik olarak ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, kas ağrısı, göğüs ağrısı, benzeri eritem, erkek hastalarda skrotal ağrı değerlendirilen hastalardan akut faz reaktan yanıtı incelenmesi açısından lökosit (hemogram), sedimantasyon, CRP ve fibrinojen düzeyleri değerlendirildi. Hastaların kolşisin kullanıp kullanmadıkları ve kolşisin dozları sorgulandı.

Hastaların EYD kalınlığı transtorasik ekokardiyografi (EKO) ile standart sağ lateral dekübit pozisyonunda kardiyolog tarafından ölçüldü . Bu ölçümler M-mode'de

GE Medikal System- Vivid pro 7 EKO cihazı ile 3 MHz prob kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografi ile elde edilen standart veriler daha önceden hazırlanan ekokardiyografi formlarına kaydedildi. EYD kalınlığı sistol sonu sağ ventrikül duvarından; miyokardiyum dış duvarı ve perikardiyum visseral yüzü arasında kalan EYD dansitesi ile uyumlu hiperekojen alan ölçümlenerek yapıldı. Ölçüm değeri mm olarak ifade edildi. EKO ile EYD dışında hastaların sol ventrikül diyastolik çapı, sol ventrikül sistolik çapı, sol atriyum, aort kökü ve ejeksiyon fraksiyon değerleri ölçüldü.

### **3.2 İstatistik Analizler**

Araştırma sonunda elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 21.0 istatistik paket programına girildi. Verilerin kontrolleri ve analizleri aynı programda yapıldı. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için frekans (%), ortalama değeri, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov Testleri kullanıldı. Veriler, normal dağılıma uyduğu için analizlerde parametrik testler kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student-T Testi ve One-way ANOVA testi, ikili karşılaştırmalar için post-hoc Bonferroni ve Tukey's B testleri ve Pearson Korelasyon Testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0,05'den daha küçük değerler önemli olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 149 kişinin yaş ortalaması  $33,9 \pm 12,8$  (en küçük:16- en büyük:70) idi (**Tablo 3**). Kişilerin VKİ ortalaması  $25,0 \pm 5,0$  (en küçük:16- en büyük:42) ve bel çevresi ortalaması  $84,1 \pm 13,3$  (en küçük:60- en büyük:124) cm idi.

**Tablo 3.** Katılımcıların yaş, VKİ ve Bel Çevresi Ortalamaları (N=149)

	Ortalama	Standart Sapma	En Küçük	En Büyük
Yaş	33,9	12,8	16	70
VKİ	25,0	5,0	16	42
Bel Çevresi	84,1	13,3	60	124

Katılımcıların %53,7'si (80 kişi) erkek olup, %21,5'inin (32 kişi) ebeveynleri arasında akrabalık var idi. Katılımcıların %38,3'ünün değerleri remisyonda iken, %30,2'sinin atak halinde iken ölçülmüş olup, %31,5'i kontrol grubu idi (**Tablo 4**). Çalışmaya alınan kişilerin %20,1'inde (30 kişi) apendektomi öyküsü var idi.

**Tablo 4.** Katılımcıların Cinsiyet, Hastalık Durumu ve Apendektomi Öyküsü (N=149)

	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	69	46,3
Erkek	80	53,7
Hastalık Durumu		
Atak	45	30,2
Remisyon	57	38,3
Kontrol	47	31,5
Apendektomi Öyküsü		
Var	30	20,1
Yok	119	79,9

Çalışmaya alınanların lökosit ortalamaları  $7628,0 \pm 2640,0$  (en küçük: 2730,0- en büyük: 18000,0), sedimentasyon hızı ortalamaları  $21,1 \pm 18,2$  (en küçük: 1,0- en büyük: 77,0), CRP ortalamaları  $24,2 \pm 45,0$  (en küçük: 3,0- en büyük: 211,0) bulundu (**Tablo 5**).



**Tablo 5.** Katılımcıların Lökosit, Sedimantasyon Hızı ve CRP Değerleri (N=149)

	Ortalama	Standart Sapma	En Küçük	En Büyük
Lökosit	7628,0	2640,0	2730	18000
Sedimantasyon Hızı	21,1	18,2	1,0	77,0
CRP	24,2	45,0	3,0	211,0

Katılımcıların sistolik kan basıncı ortalamaları  $115,48 \pm 13,04$  (en küçük:90- en büyük:140), diyastolik kan basıncı ortalamaları  $72,79 \pm 9,70$  (en küçük:50- en büyük:90) idi. Katılımcıların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı  $5,2 \pm 1,8$  mm (en küçük:2- en büyük:10), Sağ ventrikül diyastol sonu çapı  $4,5 \pm 0,4$  cm, sağ ventrikül sistol sonu çapı  $2,9 \pm 0,5$  cm bulundu. Sol atrium çapı  $3,3 \pm 0,5$  cm, aort kökü çapı ise  $2,8 \pm 0,4$  cm olarak ölçüldü (**Tablo 6**).

**Tablo 6.** Katılımcıların Kan Basınçları ve EKO Parametreleri (N=149)

	Ortalama	Standart Sapma	En Küçük	En Büyük
Sistolik KB	115,48	13,04	90,0	140,0
Diyastolik KB	72,79	9,70	50,0	90,0
Epikardiyal Yağ Dokusu	5,2	1,8	2,0	10,0
Sağ Ventrikül Diyastol Sonu Çapı	4,5	0,4	3,6	6,0
Sağ Ventrikül Sistol Sonu Çapı	2,9	0,5	1,9	4,3
Sol Atrium Çapı	3,3	0,5	2,0	4,7
Aort Kökü Çapı	2,8	0,4	2,0	4,1

Hastaların AAA tanısı alma yaşı ortalaması  $26,4 \pm 12,4$  (en küçük:6- en büyük:62) yıl olup tanıdaki gecikme süresi  $113,6 \pm 102,0$  (en küçük:0- en büyük:480) ay idi. AAA tanısı alanların kullandığı kolşisin doz ortalaması  $1,2 \pm 0,5$  mg belirlendi (**Tablo7**).

**Tablo 7.** Hastaların Tanı Yaşı, Tanıda Gecikme Süresi ve Kolşisin Dozları (n=102)

	Ortalama	Standart Sapma	En Küçük	En Büyük
Yaş	34,1	12,9	16	70
VKİ	25,2	5,4	16	42
Bel Çevresi	84,9	13,8	60	124
Tanı yaşı (yıl)	26,4	12,4	6	62
Tanıda gecikme (ay)	113,6	102,0	0	480
Sistolik KB	116,2	13,7	90	140
Diyastolik KB	72,7	10,2	50	90
Kolşisin doz (mg)	1,2	0,5	0,0	2,0

Atak ve remisyon döneminde olan toplam 102 AAA hastasının 54'ü erkek (%52,9) idi. Hastaların %59,8'inin anamnezinde ailede AAA öyküsü, %27,4'ünde ebeveyn akrabalığı öyküsü, %81,4'ünde ateş, %88,2'sinde karın ağrısı, %76,5'inde eklem ağrısı bulunmakta idi. Hastaların %49,0'ının göğüs ağrısı, %80,4'ünün kas ağrısı, %27,5'inin EBE'si olduğu tespit edildi. Hastaların %97,1'i kolşisin kullanmakta idi (**Tablo 8**). Erkek hastaların anamnezlerinde skrotal ağrı sorgulandı. 54 erkek hastanın 17'sinde (%31,48) ataklar sırasında skrotal ağrı olduğu saptandı.

**Tablo 8.** Hastaların Fizik Muayene Bulguları (n=102)

	Sayı	Yüzde
Ailede AAA	61	59,8
Ebeveyn akrabalığı	28	27,4
Ateş	83	81,4
Karın Ağrısı	90	88,2
Eklem Ağrısı	78	76,5
Göğüs Ağrısı	50	49,0
Kas Ağrısı	82	80,4
EBE	28	27,5
Apendektomi Öyküsü	28	27,5

Atak, remisyon ve kontrol gruplarında yaş, VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerlerini kıyasladığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 9**).

**Tablo 9.** Hastalık Durumlarına Göre Yaş, VKİ, Bel Çevresi, Sistolik KB ve Diyastolik KB

		Ortalama	Std. Sapma	%95 GA	p*
Yaş	Atak	33,3	11,4	29,9-36,8	0,86
	Remisyon	34,6	14,0	31,0-38,3	
	Kontrol	33,7	12,9	29,9-37,5	
VKİ	Atak	25,2	4,7	23,8-26,7	0,74
	Remisyon	25,1	5,9	23,5-26,7	
	Kontrol	24,5	3,9	23,3-25,6	
Bel Çevresi	Atak	85,2	12,1	81,5-88,8	0,57
	Remisyon	84,6	15,0	80,6-88,6	
	Kontrol	82,4	12,2	78,8-86,0	
Sistolik KB	Atak	115,3	11,4	112,0-118,8	0,48
	Remisyon	117,0	15,3	112,9-121,0	
	Kontrol	113,8	11,5	110,5-117,2	
Diyastolik KB	Atak	72,0	8,8	69,4-74,7	0,81
	Remisyon	73,2	11,2	70,2-76,1	
	Kontrol	73,1	8,7	70,6-75,6	

\*One-Way ANOVA Testi GA:Güven Aralığı

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı AAA hastalarında  $5,5\pm 1,9$ mm, kontrol grubunda  $4,6\pm 1,5$ mm olup aradaki fark istatistiksel olarak önemli idi ( $p=0,01$ ).

Her üç grupta sağ ventrikül diyastol sonu çapı, sağ ventrikül sistol sonu çapı, sol atrium çapı ve aort kökü çapı ölçümleri arasında fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı atak grubunda  $5,7\pm 1,9$ , remisyon grubunda  $5,3\pm 2,0$ , kontrol grubunda  $4,6\pm 1,5$  olup gruplar arasındaki fark önemli bulundu ( $p=0,01$ ). Posthoc karşılaştırmalarda atak ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli idi ( $p=0,009$ ). Ejeksiyon fraksiyon ölçüm değerleri kontrol grubunda  $65,5\pm 2,5$ , atak grubunda  $63,4\pm 2,8$ , remisyon grubunda  $63,4\pm 2,9$  olup istatistiksel olarak gruplar arasında fark vardı ve post-hoc testlerde farkı yaratan grup kontrol grubu idi ( $p<0,001$ ) (**Tablo 10**).

**Tablo 10.** Atak, Remisyon ve Kontrol Grubunda EKO Bulguları

		Ortalama	Std. Sapma	%95 GA	p*
EYD	Atak	5,7	1,9	5,2-6,3	<b>0,01</b>
	Remisyon	5,3	2,0	4,8-5,8	
	Kontrol	4,6	1,5	4,2-5,0	
SVDS	Atak	4,6	0,4	4,4-4,7	0,10
	Remisyon	4,5	0,4	4,4-4,6	
	Kontrol	4,4	0,4	4,4-4,6	
SVSS	Atak	2,9	0,5	2,8-3,1	0,22
	Remisyon	2,9	0,4	2,8-3,0	
	Kontrol	2,8	0,5	2,6-2,9	
LA	Atak	3,3	0,5	3,1-3,4	0,06
	Remisyon	3,3	0,6	3,2-3,5	
	Kontrol	3,1	0,4	3,0-3,2	
AK	Atak	2,8	0,5	2,7-3,0	0,25
	Remisyon	2,8	0,4	2,7-3,0	
	Kontrol	2,7	0,4	2,6-2,8	
EF	Atak	63,4	2,8	62,6-64,3	<b>&lt;0,001</b>
	Remisyon	63,4	3,0	62,6-64,2	
	Kontrol	65,5	2,6	64,8-66,3	

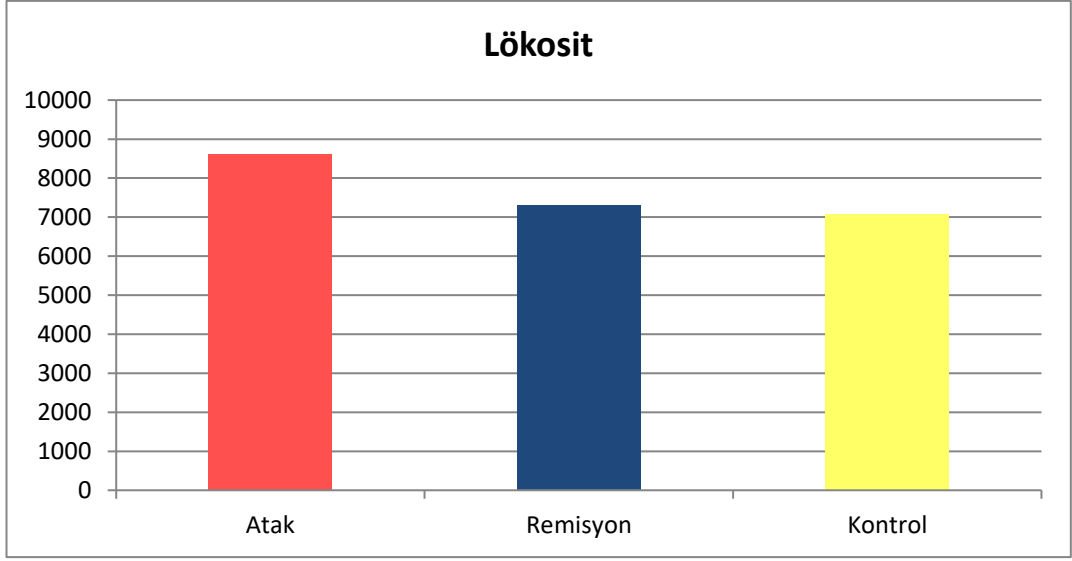
\*One-Way ANOVA Testi GA:Güven Aralığı

Her üç grupta da Lökosit, sedimentasyon hızları, CRP ve fibrinojen değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark bulundu ( $p<0,05$ ) (**Tablo 11**). Yapılan post-hoc testlerde; tüm parametrelerde atak sırasındaki ölçümlerin remisyon ve kontrol grubundan farklı olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ).

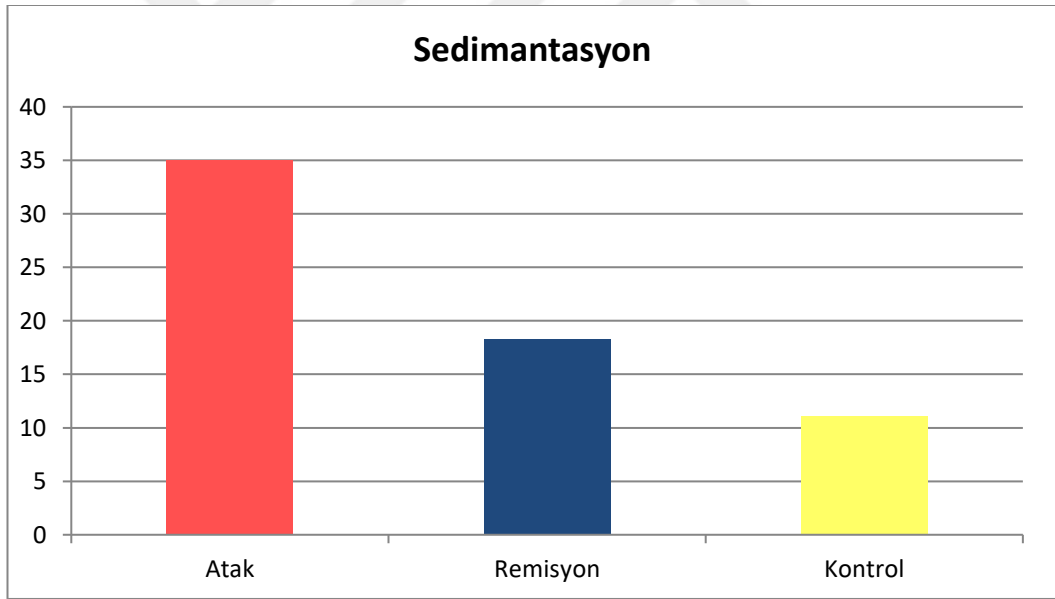
**Tablo 11.** Atak, Remisyon ve Kontrol Grubunda Lökosit, Sedimentasyon, CRP ve Fibrinojen

		Ortalama	Std. Sapma	%95 GA	p*
Lökosit	Atak	8621,3	3661,3	7521,4-9721,3	<b>0,009</b>
	Remisyon	7304,0	2145,0	6734,9-7873,2	
	Kontrol	7069,8	1608,7	6597,5-7542,1	
Sedimentasyon	Atak	35,0	20,1	28,9-41,0	<b>&lt;0,001</b>
	Remisyon	18,3	14,8	14,3-22,2	
	Kontrol	11,1	10,6	8,0-14,2	
CRP	Atak	68,9	61,8	50,3-87,5	<b>&lt;0,001</b>
	Remisyon	5,7	6,5	4,0-7,5	
	Kontrol	3,7	2,1	3,0-4,3	
Fibrinojen	Atak	484,7	120,7	448,5-521,0	<b>&lt;0,001</b>
	Remisyon	312,3	57,9	297,0-327,7	
	Kontrol	302,7	69,7	282,3-323,2	

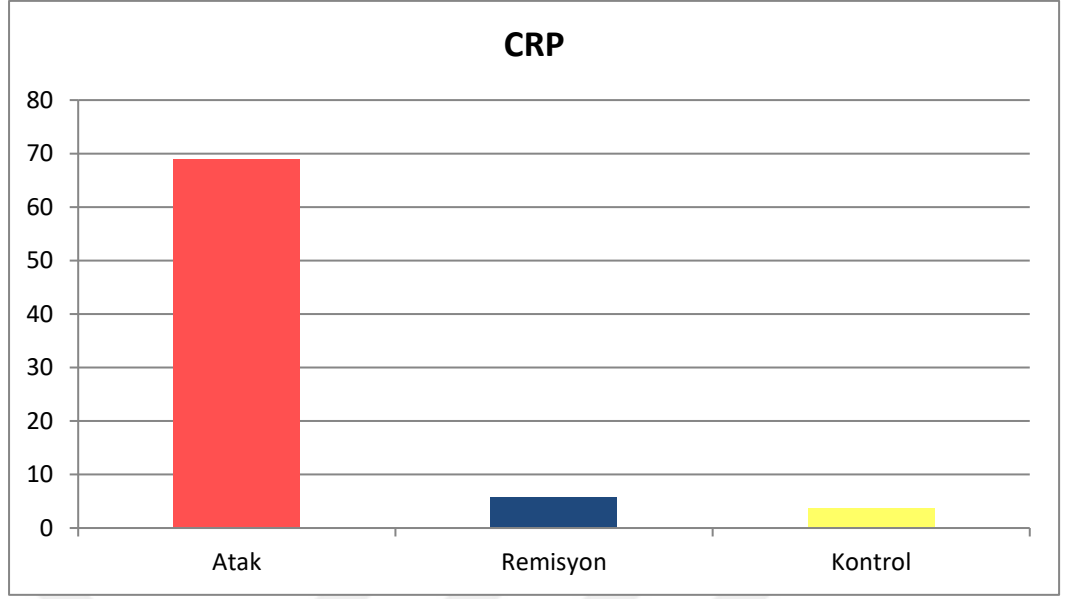
\*One-Way ANOVA Testi GA:Güven Aralığı



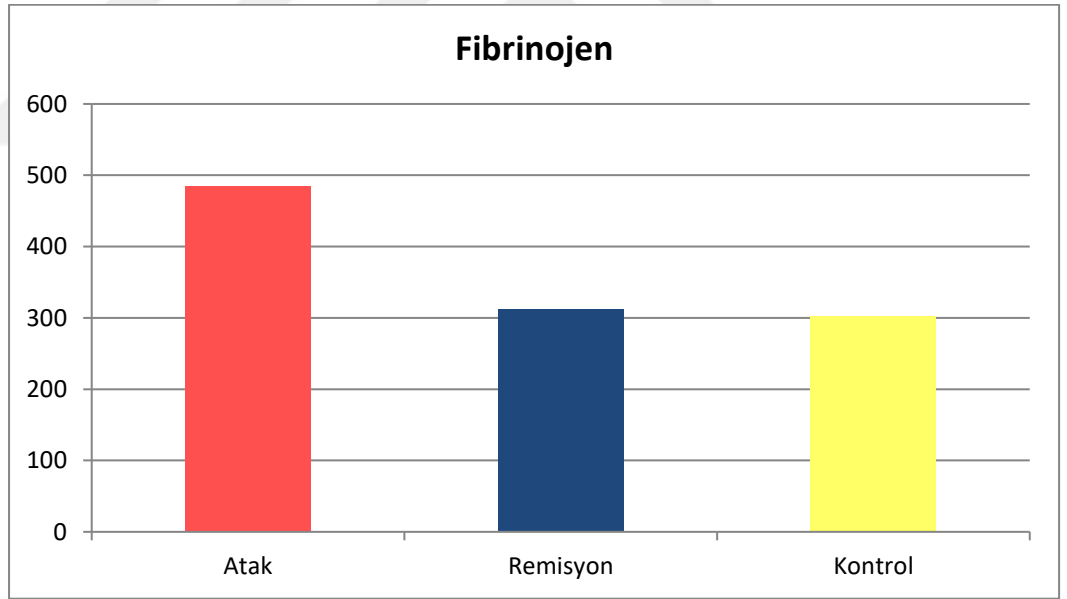
**Şekil 1.** Atak, Remisyon ve Kontrol Grubunda Lökosit



**Şekil 2.** Atak, Remisyon ve Kontrol Grubunda Sedimentasyon Hızı



**Şekil 3.** Atak, Remisyon ve Kontrol Grubunda CRP



**Şekil 4.** Atak, Remisyon ve Kontrol Grubunda Fibrinojen

Erkeklerde epikardiyal yağ dokusu kalınlığı  $5,2\pm 1,8$  mm, kadınlarda  $5,2\pm 1,9$  mm olup aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ( $p=0,58$ ).

Epikardiyal yağ dokusu ile yaş arasında hafif düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi ( $p<0,05$ ) (**Tablo 12**).

**Tablo 12.** Epikardiyal Yağ Dokusunun Yaş, VKİ, Bel Çevresi, Sistolik KB ve Diyastolik KB ile Korelasyonu

		r*	p**
EYD	Yaş	0,17	<b>0,03</b>
	VKİ	0,11	0,19
	Bel çevresi	0,15	0,07
	Sistolik KB	0,14	0,10
	Diyastolik KB	0,10	0,29

\*Korelasyon Katsayısı \*\*Pearson Korelasyon Testi

## 5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); tekrarlayan ateş ve seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkar. Ateş ataklarına peritonit, plevrit, artrit ve Erizipel benzeri eritemlerin eşlik ettiği otozomal resesif geçişli, otoinflamatuvar bir hastalıktır (1) . Hastalık kendi kendini sınırlar. Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler gibi belirli etnik gruplarda sık olarak görülür (2). Türkiye’ de AAA hastalığının prevalansı % 0,1 ve taşıyıcılık oranı % 20’dir (25).

Aterosklerotik olayların temelinde inflamatuvar süreç yatmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda sistemik inflamasyonun aterosklerotik riskin artmasında etkili olduğu, mevcut inflamasyonun ilerlemesini hızlandırdığı gösterilmiştir (125, 126). Kronik inflamasyonu tetikleyen romatolojik hastalıkların aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (127, 128). AAA hastalarında atak döneminde inflamatuvar yanıt hakim olduğu gibi ataklar arasında devam eden subklinik inflamasyon mevcuttur. Dolayısı ile AAA teşhisi konulan hastalarda kronik sistemik inflamasyon nedeni ile artmış ateroskleroz ortaya çıkabilir (129, 130). EYD inflamatuvar sitokinler için kaynak oluşturan bir endokrin organ gibi davrandığı için artmış kardiyovasküler riskten sorumludur (13, 14).

Çalışmamızda Mustafa Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen 57 remisyon, 45 atak AAA vakası aterosklerotik risk açısından EYD ile değerlendirilmiş olup 47 sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanmıştır.

AAA hastalığının erkeklerde daha sık rastlandığını söyleyen çalışmalar olmasına rağmen kadın ve erkekleri eşit oranda etkilediği düşünülüyor (2). Çalışmamıza katılan AAA hastalarının %52,9’u erkek olup, ortalama yaş 34,1 ’dir. Sohar ve ark.’nın yaptığı 401 hastayı kapsayan bir çalışmada erkeklerde hastalığın daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür (33). Bölgesel yapılan bazı çalışmalarda askenazi olmayan Yahudilerde Rogers ve ark. erkek/kadın oranını 1,7, Tunca ve ark. Türklerde



1,2 saptanmıştır (25, 60). Çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,125/1 olup Tunca ve ark.'nın Türkiye' de yaptıkları çalışma ile uyumludur.

Hastalığın semptom başlama yaşının hastaların %60'ında ilk 10 yıl, %90'ında ilk 20 yıl olduğu belirtilmiştir (33, 131). Geç başlangıçlı AAA hastaları sıklığını saptamak için yapılan 4000 kişilik bir çalışmada Tamir ve arkadaşları hastaların sadece 20'sine (%0.05) geç başlangıçlı AAA teşhisi konulduğunu saptamışlardır (132). Ülkemizde yapılan 401 hastayı içeren bir çalışmada hastaların semptomları %14 oranında 20 yaş ve sonrasında, %86 oranında ise 20 yaş öncesi ortaya çıkmıştır (133). Çalışmamıza katılan hastaların %76,5'inde semptomlar ilk 20 yıl içinde, %42,2'sinde ilk 10 yıl içinde başlamıştır ve bu sonuca göre semptom başlama yaşı mevcut çalışmalardakinden kısmen yüksektir. Hastaların %5,9'unda semptomlar 40 yaş sonrası başlamıştır.

AAA hastalığının tanısını koymak için patognomonik bir bulgu ya da laboratuvar testi yoktur. Tanısı klinik olarak konulan AAA, semptomları bir çok hastalığa benzerlik gösterdiğinden hastaların tanı alması zaman almaktadır (134). Çalışmamızda ilk semptomu sonrası tanı alana kadar geçen süre hastalarımızda ortalama  $113,6 \pm 102,0$  ay olarak bulunmuştur. Tunca ve ark. tarafından ülkemizde 2005 yılında yapılan ve 2838 hastanın katıldığı bir çalışmada, hastalığın başlaması ile tanı konulma yaşı arasındaki dönem ortalama  $6,9 \pm 7,65$  yıl bulunmuş olup bu sürenin 1981 yılından beri her 10 yılda bir 2 yıl kısaldığı söylenmiştir (25). Tamir ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada tanıda gecikme  $11,2 \pm 8,8$  yıl olarak saptanmıştır (132). Mevcut çalışmamız literatürdeki çalışmalar ile benzer sonuçlara ulaşmıştır.

Akraba evliliği sıklığının arttığı bölgelerde hastalığın da arttığı görülmüştür. Değişkenlik göstermekle birlikte AAA' da akraba evliliği %30 civarındadır (26). Çalışmaya katılan hastalar akraba evliliği açısından sorgulandı. Hastaların %27,4'ünde ebeveynler arası akraba evliliği saptandı. Ailede AAA öyküsü sorgulanan hastaların %60'ının anamnezinde 1., 2. ve 3. Derece akrabalarında AAA öyküsü olduğunu saptadık. Tunca ve ark.'nın ülkemizde yaptığı multimerkezli çalışmada ebeveyn akrabalığı %24 olarak saptanmıştır. 14 ülke ve 35 merkezde yapılan 1999 hastalık başka bir çalışmada hastaların 345'inde (%17,4) ebeveyn akrabalığı

saptanmıştır (135). Mevcut çalışmamız Türkiye’de yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir.

AAA tanısı klinik olarak konulan ve farklı semptomlara neden olabilen bir hastalıktır. AAA’da semptom sıklığı toplumlara göre farklılık göstermekle birlikte Türklere tekrarlayan ateş atakları %93, peritonit %94, artrit %43, plörit %31 ve EBE %21 oranlarında görülür (2). Çalışmamızda hastaların ataklı dönemlerinde %81,4’ünde ateş, %88,2’sinde karın ağrısı, %76,5’inde eklem ağrısı bulunmakta idi. Hastaların %49,0’ının göğüs ağrısı, %80,4’ünün kas ağrısı, %27,5’inin EBE’si olduğu tespit edildi. Tunca ve ark.’nın yaptığı çok merkezli çalışmada hastaların %92,5’inde ateş, %93,7’inde peritonit, %31,2’sinde plörit, %47,4’ünde artrit, %46,9 artralji, %20,9 EBE, %39,6 miyalji saptanmıştır. Çalışma yaptığımız grupta artrit, artralji ve miyalji daha yüksek oranlarda saptandı.

Literatürdeki çalışmalarda AAA ataklarında skrotal semptomların görülme sıklığı % 4-8 arasındadır (136). Erkek hastaların anamnezlerinde skrotal ağrı sorgulandı. 54 erkek hastanın 17’sinde (%31,48) ataklar sırasında skrotal ağrı olduğu saptandı. AAA tanısı ile takip edilen ve skrotal ağrısı olan 29 erkek çocuk hastada yapılan bir çalışmada hastaların 4 tanesinde testis torsiyonu saptanmış olup geri kalan 25 hastada AAA hastalığına bağlı skrotal ağrı olduğu görülmüştür. 29 hastanın 14’ünde medikal tedavi uygulanmış, 15’inde skrotal eksplorasyon yapılmıştır. 4 hastada testis torsiyonu bulgusu saptanmış olup diğer hastalarda diagnostik tanı kriterine rastlanmamıştır (137). 17 yaş altında yapılan başka bir çalışmada Arap toplumunda hastaların % 9’unda skrotal ağrı ve şişkinlik olduğu görülmüştür (138). Mevcut çalışmamızda skrotal ağrı literatürdeki çalışmalara göre daha yüksektir.

AAA patogenezinde; pyrin genindeki mutasyon nedeniyle IL-1’in neden olduğu kontrol edilemeyen inflamasyon ve lökosit apoptozunun inhibe edilmesi rol oynar (2). Hastalarda atak dönemleri haricinde ataksız dönemlerde de devam eden subklinik bir inflamasyon mevcuttur (139). Lachmaan ve ark.’nın yaptığı çalışmada CRP ve SAA düzeyi ataklarda anlamlı yüksek bulunmuş, ataklar arası dönemde de normalin üzerinde seyrettiği görülmüştür (139). Çalışmamızda akut faz yanıtını değerlendirmek için tüm hastaların lökosit düzeyleri, fibrinojen, sedimantasyon ve CRP düzeyleri incelenmiştir. Çalışmamızı yaptığımız her üç grupta da lökosit

düzeyleri, sedimantasyon hızları, CRP ve fibrinojen değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark bulundu ( $p<0,05$ ) . Yapılan post-hoc testlerde; tüm parametrelerde atak sırasındaki ölçümlerin remisyon ve kontrol grubundan farklı olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Korkmaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında; atak dönemlerinde hastalarda dikkat çekici bir AFR yüksekliği saptanmış olup her atakta yükselen AFR' nin CRP olduğu görülmüştür. Hastaların üçte ikisinde atak arası dönemde de AFR yüksek bulunmuştur (67). Baykal ve ark.'nın yaptığı çalışmada AFR ve sitokinlerin AAA hastalarının ataklarında anlamlı yüksek bulunduğu, dolayısı ile atakların takibinde ve tedavinin düzenlenmesinde kullanılabileceği savunulmuştur (140). Örün ve ark.'nın yaptığı çalışma da çalışmamızla uyumlu olarak klasik akut faz reaktanları (CRP, sedimantasyon, fibrinojen) ataklı ve ataksız dönemde istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış olup, çalışmamızdan farklı olarak lökosit yüksekliği saptanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (141).

AAA hastalığının esas tedavisi kolşisinidir. Kolşisin hem amiloidoz için profilaktik, hem de semptomları azaltmada etkindir. Atakların sıklık ya da şiddetine bakılmaksızın tüm hastalarda ilk tedavidir (19, 81, 82). Çalışmamıza katılan AAA hastalarının %97,1' i kolşisin kullanmakta idi. Hastaların kullandığı kolşisin doz ortalaması  $1,2\pm 0,5$  mg olarak belirlendi.

AAA semptomları akut apandisit, akut kolesistit ya da akut peritonit gibi bir çok hastalığı taklit edebileceğinden hastaların bir kısmında gereksiz cerrahi işlemler yapılmaktadır (134). Çalışmamıza katılan hastaların %27,5'inde tanı öncesi apendektomi yapıldığını saptadık. 100 hastanın dahil edildiği Schwabe ve ark.'nın çalışmasında 55 hastanın toplam 82 operasyon geçirdiği saptanmıştır. Hastaların 49'una apendektomi uygulanmış olup hastaların sadece 5 tanesinde apandisit olduğuna dair kanıt bulunabilmiştir. Çalışmadaki diğer hastalara kolesistektomi, eksploratuar laparotomi, histerektomi, ince barsak obstrüksüyonu operasyonu, splenektomi yapılmış olup bazı vakalarda altta yatan patoloji saptanamamıştır (142). Reissman ve ark. AAA hastalarının peritonit ataklarında, üçte ikisinden fazlasına apendektomi yapıldığını ve hastaların büyük kısmında patoloji saptanmadığını belirtmişlerdir. AAA hastalarında elektif apendektomi yapılabileceğini savunmuşlardır (143).

Aterosklerozun temel belirtecinin inflamasyon olduğunu ve AAA gibi inflamasyonun eşlik ettiği romatolojik hastalıklarda artmış kardiyovasküler risk saptandığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (11, 12). Manzi ve ark.'nın yaptığı çalışmada SLE hastalarında aynı yaşlardaki kontrol grubuna göre yüksek kardiyovasküler risk bulundu (144). Ward ve ark.'nın çalışmasında ise genç yaştaki SLE hastalarında akut miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve serebrovasküler olayların artmış sıklıkta görüldüğü saptandı (145). Wolfe ve ark.'nın araştırmasında romatoid artrit hastalarında kardiyovasküler ve serebrovasküler riskin arttığı ve bu durumun mortalite üzerine etkili olduğu belirlenmiştir (146). Langevitz ve ark.'nın AAA hastalarında yaptıkları çalışmada iskemik kalp hastalığı ve AAA arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (147). Akdoğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi AAA hastalığında da aterosklerotik vasküler komplikasyonlar için artmış risk saptanmıştır (129). Bilginer ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada AAA hastalarında intima media kalınlığına komünikan ve internal karotis arterde bakılmıştır. Kronik inflamasyon nedeniyle AAA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (148).

Büyük insan topluluklarında yapılan çalışmalar, vasküler lezyonların ayrıntılı incelenmesi, ve yapılan deneysel laboratuvar çalışmaları bize ateroskleroz gelişiminde ve ilerlemesinde inflamasyonun en önemli rolü oynadığını göstermiştir. İnflamatuvar sitokinlerin artmış salınımının ve dolaşımının kardiyovasküler riski arttırdığı düşünüyor. Kronik inflamasyona neden olan romatizmal hastalıklar da inflamatuvar sitokinlerin salınımı arttırdığı için ateroskleroz gelişiminde etkilidir (149).

Kalbin viseral yağ dokusu olan EYD endokrin bir organ gibi çalışır ve kardiyak fonksiyonlar üzerine etki gösterir (150). EYD'nin ürettiği adipo-sitokinler ile obezite, bozulmuş glikoz toleransı, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (9). Diğer yağ dokularına göre yağ asidi depolama ve salma kapasitesi daha yüksek olan bu doku, bir tampon gibi çalışarak serbest yağ asidi sentezi arttığı zaman yağ asitlerini depolar, ihtiyaç arttığında salınımını arttırarak miyokarda enerji kaynağı sağlar (117). EYD'nin ölçümünde MRG, bilgisayarlı

tomografi kullanılabilir. Fakat ikisi de nispeten zor ve pahalı tetkiklerdir. Bu sebeple ekokardiyografi ile ölçüm yapmak klinikte daha uygundur (10).

Çalışmamıza katılan 45 AAA atak hastası, 57 AAA remisyon hastası ve 47 sağlıklı birey EYD kalınlığı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diastol sonu çapı, sol atrium çapı, aort kökü çapı ve EF açısından ekokardiyografik ölçümlerle kıyaslandı. EYD kalınlığı (mm) AAA hastalarında  $5,5\pm 1,9$ , kontrol grubunda  $4,6\pm 1,5$  olup aradaki fark istatistiksel olarak önemli idi ( $p=0,01$ ).

Her üç grupta sol ventrikül sistol sonu, sol ventrikül diastol sonu, sol atrium ve aort kökü çapları arasında fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). EYD kalınlığı (mm) atak grubunda  $5,7\pm 1,9$ , remisyon grubunda  $5,3\pm 2,0$ , kontrol grubunda  $4,6\pm 1,5$  olup gruplar arasındaki fark önemli bulundu ( $p=0,01$ ). Posthoc karşılaştırmalarda atak ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli idi ( $p=0,009$ ). Ejeksiyon fraksiyon ölçüm değerleri kontrol grubunda  $65,5\pm 2,5$ , atak grubunda  $63,4\pm 2,8$ , remisyon grubunda  $63,4\pm 2,9$  olup istatistiksel olarak gruplar arasında fark vardı ve post-hoc testlerde farkı yaratan grup kontrol grubu idi ( $p<0,001$ ). Caliskan ve ark.'nın AAA hastalarına ekokardiyografik ölçümlerle yaptıkları bir çalışmada kronik inflamasyona neden olan hastalığın koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğu ve LV diastolik fonksiyon bozukluğu yaptığı gösterilmiştir (130). Ülkemizde 2015 yılında yapılan bir çalışmada 45 çocuk AAA hastası EYD değerleri açısından 54 sağlıklı gönüllü ile kıyaslanmıştır. Ortalama EYD kalınlığı AAA hastalarında  $5,1\pm 1,4$  mm bulunmuşken kontrol grubunda ortalama değer  $4,5\pm 0,9$  olarak değerlendirilmiş. Uluca ve ark.'nın yaptığı çalışmada istatistiksel incelemeler sonucunda AAA hastalarında EYD kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (151). Çalışmamız inflamasyonun arttığı AAA hastalığında EYD kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı arttığını göstermiş olup Uluca ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumludur. EYD ve romatolojik hastalıklarla ilgili yapılmış çalışmalar sınırlı olmasına karşın ve Ormseth ve arkadaşları romatoid artrit hastalarında EYD kalınlığını değerlendirmiş; EYD, RA hastalarında artmış kardiyometabolik risk faktörleri ve metabolik sendromla ilişkili bulunmuş. Aynı çalışmada koroner arter kalsifikasyonunu değerlendirerek koroner ateroskleroz değerlendirilmiş ve EYD ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (152).

Çalışmamıza katılan 149 bireyin %53,7'si (80 kişi) erkek olup, %46,3'ü kadın idi. Erkeklerde EYD kalınlığı  $5,2\pm 2,0$  mm, kadınlarda  $5,3\pm 1,9$  mm olup aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ( $p=0,58$ ). Epikardiyal yağ dokusu ile yaş arasında hafif düzeyde istatistiksel olarak önemli korelasyon tespit edildi ( $p<0,05$ ). Iacobellis ve ark.'nın 2004 yılında yaptığı bir çalışmada farklı VKİ'lerde aktif şikayeti ve kardiyak patolojisi olmayan 60 hasta seçilmiş ve ekokardiyografik ölçümleri yapılmıştır. Çalışmada EYD artışının sol ventrikül kütle artışına neden olduğu görülmüş olup; yaş, cinsiyet ve kan basıncının da EYD ve sol ventrikül kütle artışıyla güçlü ilişkisi saptanmıştır. Aynı çalışmada EYD'nin bel çevresi ve diastolik tansiyon ile güçlü ilişkisi saptanmıştır (153). Buna karşın Schejbal ve ark.'nın yaptığı otopsi serisinde ölüm yaşı ve epikardiyal yağ kalınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (154).

Viseral obezite metabolik sendrom gelişiminde etkin rol oynar. Özellikle iç organlar etrafında yağlanmanın ölçümü viseral obeziteyi değerlendirmek için kullanılıyor. Bel çevresi ölçümü klinisyen tarafından kolay uygulanır ama kesinliği tartışmalıdır. Görüntüleme yöntemleri daha güvenilir ve kesin sonuç vermelerine rağmen klinisyen tarafından uygulanan kolay ve masrafsız olan ölçüm yöntemleri günümüzde önemini korumaktadır (155). Çalışmamızda bel çevresi ile EYD arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. Iacobellis ve ark. ardışık 72 hastayı ekokardiyografi ve MRG ile EYD açısından değerlendirmiş ve bel çevresi ile EYD arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (155). Kadavralarda yapılan bir çalışmada Silaghi ve ark. EYD'nin yaş, bel çevresi ve kalp ağırlığı ile anlamlı ilişkisi olduğunu gösterdiler (156). Jeong ve ark.'nın ekokardiyografik ölçümlerle yaptığı başka bir çalışmada yine EYD yaş, bel çevresi ve VKİ arasında istatistiksel ilişki saptanmıştır (123).

Yağlanmanın klinikte kolay değerlendirilmesi için kullanılan başka bir yöntem VKİ hesaplanmasıdır. Klinisyen tarafından kolay uygulanır, ücretsizdir. Hastanın kilogram cinsinden kilosunun metre olarak boyunun karesine bölünmesi ile hesaplanır ( $\text{kg/m}^2$ ) (157). Çalışmamızda EYD ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,19$ ). Literatürde Duflou ve ark. VKİ farklı 3 grubu EYD açısından incelemişler. Yapılan otopsielerde morbid obez hastalar non obez hastalarda kıyaslanmış olup, koroner arter etrafındaki EYD arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır

(158). Jeong ve ark'nın yaptığı başka bir çalışmada EYD ve VKİ arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (123). Bariatrik cerrahi öncesinde ve sonrasında ekokardiyografi ile EYD değerlendirilen Willens ve ark'nın yaptığı başka bir çalışmada EYD kalınlığının operasyon sonrasında azaldığı gözlenmiş viseral yağ dokusu azalmasını değerlendirmek için ekokardiyografi ile EYD takibi önerilmiştir (159). Yaptığımız çalışmada EYD ile VKİ ve bel çevresi arasındaki istatistiksel ilişki anlamsız bulunmuştur.

Çalışmaya katılan hastalarımızın % 14,7'si obez iken hastaların geri kalanı zayıf ya da normal idi. İL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın artmış salınımı yapılan hayvan deneylerinde artmış metabolizma ve kaşeksiye neden olur. Romatoid artrit hastalarında yapılan bir çalışmada Roubenoff ve ark. artmış sitokin salınımının enerji metabolizmasında ve vücut kompozisyonunda etkili olduğunu göstermişlerdir (160). AAA hastalarında inflamasyon ve inflamatuvar sitokin salınımı ataklarda belirgin ve ataklar arası dönemde de subklinik devam etmektedir. Yaptığımız çalışmada bu sebeple bel çevresi, VKİ ve EYD arasında anlamlı ilişki bulunamadığı düşünülebilir. Başka bir çalışmada 72 AAA hastası, 30 asemptomatik 1. Derece akraba ve 75 kişilik kontrol grubu kıyaslanmış olup gruplar arasında cinsiyet, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, VKİ, sigara içiciliği, açlık-tokluk kan şekerleri, insülin ve HOMA indeksleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (161). Literatürde AAA hastalarında vücut kompozisyonunun değerlendirildiği başka bir çalışmada hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet dağılımları, sigara kullanımları, VKİ, bel çevresi, bel-kalça oranları benzer özellikte bulunmuştur (162). Çalışmamız mevcut çalışmalarla uyumlu olup atak, remisyon ve kontrol gruplarında yaş, VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerlerini kıyasladığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı.

Çalışmamıza kardiyak, renal, hepatik ve pulmoner hastalığı olan hastalar ve diyabet, hipertansiyon nedeni ile takipli hastalar dahil edilmemiştir. 149 katılımcının 47'si sağlıklı gönüllüler olup tüm bireylerde ortalama yaş 33,9, VKİ: 25 kg/m<sup>2</sup> ve bel çevresi:84,1 cm' dir. Tüm bu nedenler göz önünde bulundurulduğunda genç ve normal kiloda olan katılımcılarımızda VKİ, bel çevresi ve EYD arasında anlamlı ilişki bulunamaması yukarıda belirtilen nedenlerle ilişkilendirilebilir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında epikardiyal yağ dokusu ölçümü ile klinik ve metabolik faktörler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmamıza katılan 45 AAA atak hastası, 57 AAA remisyon hastası ve 47 sağlıklı birey, toplam 149 kişinin %53,7'si (80 kişi) erkek olup, % 46,3'ü kadındı. Toplam 102 AAA hastasının %52,9'u erkek olup, %76,5'inde semptomlar ilk 20 yıl içinde, %42,2'sinde ilk 10 yıl içinde başlamıştır. Hastalarımızın ilk semptomu sonrası tanı alana kadar geçen süre ortalama  $113,6 \pm 102,0$  ay olarak bulunmuştur. Hastaların %27,4'ünde ebeveynler arası akraba evliliği saptanmış olup, ataklı dönemlerinde %81,4'ünde ateş, %88,2'sinde karın ağrısı, %76,5'inde eklem ağrısı, %49,0'ında göğüs ağrısı, %80,4'ünde kas ağrısı ve %27,5'inde EBE bulunduğunu tespit ettik. Toplam 54 erkek hastanın %31,4'ünde ataklar sırasında skrotal ağrı olduğu saptadık.

Çalışmamızı yaptığımız her üç grupta da lökosit düzeyleri, sedimantasyon hızları, CRP ve fibrinojen değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark bulduk ve tüm parametrelerde atak sırasındaki ölçümlerin remisyon ve kontrol grubundan farklı olduğu tespit ettik. Çalışmamıza katılan AAA hastalarının %97,1'i kolşisin kullanmakta idi. Hastaların kullandığı kolşisin doz ortalamasını  $1,2 \pm 0,5$  mg olarak belirledik. Hastalarımızın %27,5'inde tanı öncesi apendektomi yapıldığını saptadık.

Çalışmaya katılan tüm bireyler değerlendirildiğinde EYD ile yaş arasında hafif düzeyde istatistiksel olarak önemli korelasyon tespit ettik fakat cinsiyet, VKİ ve bel çevresi ile istatistiksel ilişkiyi anlamsız bulduk. Bunun nedeni; çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamalarının genç yaş grubu ile uyumlu olması, yoğun inflamatuvar bir süreç yaşıyor olmaları ve normal VKİ değerlerine sahip olmaları şeklinde izah edilebilir.

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı AAA hastalarında  $5,5 \pm 1,9$  mm, kontrol grubunda  $4,6 \pm 1,5$  mm olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Üç grup kıyaslandığında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı atak grubunda  $5,7 \pm 1,9$  mm, remisyon grubunda  $5,3 \pm 2,0$  mm, kontrol grubunda  $4,6 \pm 1,5$  mm olup gruplar arasındaki fark önemli bulundu. Sonuç olarak; klinikte EYD ölçümü, inflamasyonun ön planda olduğu



AAA gibi romatolojik hastalıklarda kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde kullanılabilir.



## **KAYNAKLAR:**

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998;351(9103):659-64.
2. Onen F. Familial mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2006;26(6):489-96.
3. Erken E. Ailevi Akdeniz Ateşinin Genetiği ve Patogenezi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2006;2(8):8-11.
4. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1986;314(16):1001-5.
5. Giancane G, Ter Haar N, Wulffraat N, Vastert B, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence based recommendations for genetic diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Pediatric Rheumatology*. 2014;12(1):P241.
6. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *Journal of inflammation research*. 2016;9:13.
7. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever *Arthritis Rheum* 1997 40. N.
8. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature Reviews Cardiology*. 2005;2(10):536.
9. Balta S, Demirkol S, Kurt Ö, Sarlak H, Akhan M. Epicardial adipose tissue measurement: inexpensive, easy accessible and rapid practical method. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13(6):611.
10. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(12):1311-9.
11. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112(21):3337-47.
12. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *Journal of autoimmunity*. 2007;28(2):69-75.
13. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6.

14. Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2010;17(2):115-30.
15. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med*. 1945;23(1):1-21.
16. Schwabe A, Mamou H., La Maladie Periodique. L'Expansion Scientifique Française. Paris. Familial Mediterranean Fever in Armenians. *Analysis of*.100:453-62.
17. Heller H, SOHAR E, SHERF L. Familial mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*. 1958;102(1):50-71.
18. Marmaralı A. Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cem Mec*. 1946(12).
19. Goldfinger S. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1972;287(25):1302-.
20. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972;5(1).
21. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow Jr JE, Prosen L, Dean M, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(23):1509-13.
22. 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.
23. Consortium FF. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature genetics*. 1997;17(1):25.
24. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *The New England journal of medicine*. 2001;345(24):1748-57.
25. Group TFS. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005;84(1):1-11.
26. Ozgur Kasapcopur ho. ailevi akdeniz ateşi. In: gurler ilicin kb, gultekin suleymanlar,serhat unal, editor. iç hastalıkları. 22012. p. 2571-6.
27. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever—a review. *Genetics in Medicine*. 2011;13(6):487-98.
28. Bakkaloglu A. Familial mediterranean fever. *Pediatric Nephrology*. 2003;18(9):853-9.
29. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *British journal of haematology*. 2009;146(5):467-78.
30. Wang DQ, Bonfrate L, de Bari O, Wang TY, Portincasa P. Familial Mediterranean fever: From pathogenesis to treatment. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*. 2014;5(5):1.

31. Manukyan G, Aminov R. Update on pyrin functions and mechanisms of familial Mediterranean fever. *Frontiers in microbiology*. 2016;7.
32. Zehra Serap Arıcı yb, Seza Özen. ailevi akdeniz ateşi:epideiyoloji ve genetik. *türkiye klinikleri romatoloji özel*. 2017;10:1-7.
33. 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.
34. 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.
35. Soriano A, Manna R. Familial Mediterranean fever: new phenotypes. *Autoimmunity reviews*. 2012;12(1):31-7.
36. Üreten K. Ailevi Akdeniz Ateşi: Klinik Bulgular. *türkiye klinikleri romatoloji özel*. 2017;10(1):13-8.
37. Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al., editors. *The changing face of familial Mediterranean fever. Seminars in arthritis and rheumatism*; 1996: Elsevier.
38. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2000;14(3):477-98.
39. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial mediterranean fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2014;57(3):97-104.
40. 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.
41. 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.
42. Tufan G, Demir S. Uncommon clinical pattern of FMF: protracted febrile myalgia syndrome. *Rheumatology international*. 2010;30(8):1089-90.
43. Soylu A, Kasap B, Türkmen M, Saylam GS, Kavukçu S. Febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2006;12(2):93-6.
44. Pras M. FMF: Past, present and future. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(Suppl 26):66.

45. 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.
46. 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.
47. Eshel G, Zemer D, Bar-Yochai A. Acute orchitis in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med*. 1988;109(2):164-5.
48. Ozturk C, Halıcıoğlu O, Coker I, Gulez N, Sutçuoğlu S, Karaca N, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clinical rheumatology*. 2012;31(3):493-501.
49. Ozen S. Mutations/polymorphisms in a monogenetic autoinflammatory disease may be susceptibility markers for certain rheumatic diseases: lessons from the bedside for the benchside. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2 Suppl 53):S29-31.
50. Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2011;31(10):1263-74.
51. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(2):323-7.
52. Glikson M, Galun E, Schlesinger M, Cohen D, Haskell L, Rubinow A, et al. Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever: a report of 2 cases and review of the literature. *The Journal of rheumatology*. 1989;16(4):536-9.
53. Kasapçapur Ö, Arisoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi*. 2006;41:9-17.
54. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *British journal of haematology*. 2001;114(3):529-38.
55. Woo P, Robson M, O'Brien J, Ansell B. A genetic marker for systemic amyloidosis in juvenile arthritis. *The Lancet*. 1987;330(8562):767-9.
56. Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(8):1721-5.
57. 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.
58. 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.

59. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European journal of human genetics: EJHG*. 2001;9(7):473.
60. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 1989;34(2):168-72.
61. Baskin E, Saatci U. Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews*. 2006;2(1):101-8.
62. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(16):1001-5.
63. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatric Clinics of North America*. 2005;52(2):577-609.
64. Westermark GT, Fändrich M, Westermark P. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2015;10:321-44.
65. Erdoğan Ö, ÖNER A. Ailevi Akdeniz Ateşi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2002;11(3):160-70.
66. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatology*. 1994;37(12):1804-11.
67. 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.
68. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, et al., editors. A single testing of serum amyloid a levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2007: Elsevier.
69. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(4):635-41.
70. Pras E, Livneh A, Balow JE, Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 1998;75(2):216-9.
71. Houten S, Kuis W, De Koning T, Duran M, Van Royen-Kerkhof A, Romeijn G, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE*. 1999;22:34-.

72. Yüksel Maraş KÜ. ailevi akdeniz ateşi laboratuvar bulguları ve ayırıcı tanı. türkiye klinikleri romatoloji özel. 2017;10(1):19-24.
73. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2160-7.
74. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(5):349-68.
75. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1993;72(3):184-96.
76. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet.* 2001;29(3):301-5.
77. Neven B, Callebaut I, Prieur AM, Feldmann J, Bodemer C, Lepore L, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood.* 2004;103(7):2809-15.
78. Doeglas HM, Bleumink E. Familial cold urticaria. Clinical findings. *Archives of dermatology.* 1974;110(3):382-8.
79. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis and rheumatism.* 2004;50(2):607-12.
80. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis and rheumatism.* 2002;46(12):3340-8.
81. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *The New England journal of medicine.* 1974;291(18):932-4.
82. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *The New England journal of medicine.* 1974;291(18):934-7.
83. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1974;81(6):792-4.

84. Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S, Besbas N. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1993;82(8):705-6.
85. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis and rheumatism*. 1994;37(12):1804-11.
86. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron*. 1992;60(4):418-22.
87. Polat A, Acikel C, Sozeri B, Dursun I, Kasapcopur O, Gulez N, et al. Comparison of the efficacy of once- and twice-daily colchicine dosage in pediatric patients with familial Mediterranean fever--a randomized controlled noninferiority trial. *Arthritis research & therapy*. 2016;18:85.
88. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015;45(3):341-50.
89. Paschke S, Weidner AF, Paust T, Marti O, Beil M, Ben-Chetrit E. Technical advance: Inhibition of neutrophil chemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments. *Journal of leukocyte biology*. 2013;94(5):1091-6.
90. Zemer D, Livneh A, Langevitz P. Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med*. 1992;116(5):426.
91. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The effects of long-term colchicine therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever. *Andrologia*. 1986;18(4):420-6.
92. Bremner WJ, Paulsen CA. Colchicine and testicular function in man. *The New England journal of medicine*. 1976;294(25):1384-5.
93. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1998;28(1):48-59.
94. 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.
95. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 1996;39(7):1213-7.
96. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis care & research*. 2010;62(2):143-8.
97. Ben-Chetrit E, Aamar S. About colchicine compliance, resistance and virulence. 2008.



98. Van Der Hilst J, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics : targets & therapy*. 2016;10:75-80.
99. Blech M, Peter D, Fischer P, Bauer MM, Hafner M, Zeeb M, et al. One target-two different binding modes: structural insights into gevokizumab and canakinumab interactions to interleukin-1beta. *Journal of molecular biology*. 2013;425(1):94-111.
100. De Benedetti F, Anton J, Gattorno M, Lachmann H, Kone-Paut I, Ozen S, et al. FRI0488 A Phase Iii Pivotal Umbrella Trial of Canakinumab in Patients with Autoinflammatory Periodic Fever Syndromes (Colchicine Resistant FMF, HIDS/MKD and TRAPS). *BMJ Publishing Group Ltd*; 2016.
101. Gül A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis research & therapy*. 2015;17(1):243.
102. van der Hilst JC, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics: targets & therapy*. 2016;10:75.
103. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, et al. Riloncept for Colchicine-Resistant or-Intolerant Familial Mediterranean Fever A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2012;157(8):533-41.
104. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(5 Suppl 42):S99-103.
105. Ozgocmen S, Ozcakar L, Ardicoglu O, Kocakoc E, Kaya A, Kiris A. Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience. *Clin Rheumatol*. 2006;25(1):83-7.
106. Metyas S, Arkfeld DG, Forrester DM, Ehresmann GR. Infliximab treatment of Familial Mediterranean fever and its effect on secondary AA amyloidosis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2004;10(3):134-7.
107. Fujikawa K, Migita K, Tsukada T, Umeda M, Nonaka F, Kawakami A, et al. Interleukin-6 targeting therapy in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(3 Suppl 77):150-1.
108. Akgul O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of biologic treatments in Familial Mediterranean Fever. *The American journal of the medical sciences*. 2013;346(2):137-41.
109. Tunca M, Akar S, Soy Turk M, Kirkali G, Resmi H, Akhunlar H, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean

- fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4 Suppl 34):S37-40.
110. Erken E, Ozer HT, Bozkurt B, Gunesacar R, Erken EG, Dinkci S. Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose methyl-prednisolone infusion. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):370-2.
  111. Sakallioğlu O, Duzova A, Ozen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(4):435-7.
  112. Cerit L. Bariatric surgery, hypertension, and epicardial adipose tissue. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2017;18(11):922.
  113. OZAN H. Perikard Anatomisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Cardiology Special Topics*. 2009;2(6):1-5.
  114. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*. 1989;94(2):225-32.
  115. Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *International journal of obesity*. 1990;14(12):1013-22.
  116. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(9):3611-5.
  117. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2011;22(11):450-7.
  118. Vural B, Atalar F, Ciftci C, Demirkan A, Susleyici-Duman B, Gunay D, et al. Presence of fatty-acid-binding protein 4 expression in human epicardial adipose tissue in metabolic syndrome. *Cardiovascular Pathology*. 2008;17(6):392-8.
  119. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2004;13(6):313-6.
  120. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity research*. 2003;11(2):304-10.

121. Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Current drug targets Cardiovascular & haematological disorders*. 2005;5(4):345-53.
122. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008;16(4):887-92.
123. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2007;71(4):536-9.
124. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(4):549-55.
125. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
126. Liuzzo G. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *Rays*. 2001;26(4):221-30.
127. Beinsberger J, Heemskerk JW, Cosemans JM, editors. *Chronic arthritis and cardiovascular disease: altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity*. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2014: Elsevier.
128. Paramo JA, Rodríguez JA, Orbe J. Atherosclerosis in inflammatory diseases. *Medicina clinica*. 2007;128(19):749-56.
129. Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B, Arslan EB, Kalyoncu U, Sahiner L, et al. Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(11):2351-3.
130. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, Erdogan D, Unler GK, Ciftci O, et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis*. 2007;195(2):e161-e7.
131. Heshin-Bekenstein M, Hashkes PJ. Intestinal malrotation as a misdiagnosis of pediatric colchicine resistant familial Mediterranean fever. *Pediatric Rheumatology*. 2015;13(1):45.
132. Tamir N, Langevitz P, Zemer D, Pras E, Shinar Y, Padeh S, et al. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. *American journal of medical genetics*. 1999;87(1):30-5.

133. Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, Kamali S, Dalkilic E, Gul A, et al. Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: analysis of 401 cases. *International journal of clinical practice*. 2005;59(2):202-5.
134. 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.
135. 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 & Rheumatology*. 2007;56(5):1706-12.
136. Yilmaz R, Ozer S. A rare presentation of familial Mediterranean fever; acute scrotum and hydrocele amyloidosis. *Iranian journal of pediatrics*. 2010;20(3):367.
137. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *BJS*. 1994;81(6):894-6.
138. Majeed H, Ghandour K, Shahin H. The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatric surgery international*. 2000;16(1-2):72-4.
139. Lachmann H, Şengül B, Yavuzşen T, Booth D, Booth S, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology*. 2006;45(6):746-50.
140. Baykal Y, Sağlam K, Yilmaz M, Taslipinar A, Akinci S, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  level in familial Mediterranean fever patients. *Clinical rheumatology*. 2003;22(2):99-101.
141. Örün E, Yalçınkaya F, Özkaya N, Akar N, Gökçe H. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) hastalığında akut faz yanıtı ile tümör nekrozis faktör- $\alpha$ , interlökin-8 ve interlökin-6 düzeylerinin değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2002;55:123-8.
142. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine*. 1974;53(6):453-62.
143. Reissman P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E. Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever. *World journal of surgery*. 1994;18(1):139-41.
144. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *American journal of epidemiology*. 1997;145(5):408-15.

145. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 1999;42(2):338-46.
146. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 1994;37(4):481-94.
147. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2001;3(1):9-12.
148. Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Evaluation of intima media thickness of the common and internal carotid arteries with inflammatory markers in familial Mediterranean fever as possible predictors for atherosclerosis. *Rheumatology international*. 2008;28(12):1211-6.
149. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6.
150. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2005;2(10):536-43.
151. Uluca Ü, Demir F, Ece A, Şen V, Güneş A, Aktar F, et al. Assessment of epicardial adipose tissue thickness and the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Italian journal of pediatrics*. 2015;41.
152. Ormseth MJ, Lipson A, Alexopoulos N, Hartlage GR, Oeser AM, Bian A, et al. Association of epicardial adipose tissue with cardiometabolic risk and metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2013;65(9):1410-5.
153. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *The American Journal of Cardiology*. 2004;94(8):1084-7.
154. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle--morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 1989;43(9):490-9.
155. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(11):5163-8.
156. Silaghi A, Piercecchi-Marti MD, Grino M, Leonetti G, Alessi MC, Clement K, et al. Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronaropathy. *Obesity*. 2008;16(11):2424-30.

157. Neovius M, Linne Y, Rossner S. BMI, waist-circumference and waist-hip-ratio as diagnostic tests for fatness in adolescents. *International journal of obesity*. 2005;29(2):163-9.
158. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *American heart journal*. 2007;153(6):907-17.
159. Willens HJ, Byers P, Chirinos JA, Labrador E, Hare JM, de Marchena E. Effects of Weight Loss After Bariatric Surgery on Epicardial Fat Measured Using Echocardiography. *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(9):1242-5.
160. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Hughes B, et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *Journal of Clinical Investigation*. 1994;93(6):2379.
161. Candan Z, Akdoğan A, Karadağ Ö, Kalyoncu U, Şahin A, Bilgen Ş, et al. Serum lipid changes and insulin resistance in familial Mediterranean fever. *European journal of rheumatology*. 2014;1(4):140.
162. İsmail S, DEMİR T, Gerçek C, Servet A, BİRLİK M, TUNCA M, et al. Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2009;14(3):181-5.

## ÖZGEÇMİŞ

29.10.1984 Antakya doğumluyum. İlkokul eğitimimi Cemalettin Tınaztepe İlkokulunda, ortaokul ve lise eğitimimi Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2003 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki üniversite eğitimime başladım. 2010 yılında üniversite eğitimimi tamamlayıp aynı yıl Hatay Antakya Devlet Hastanesi'ne mecburi kura ile atandım. 2012 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaya başlamış olup görevime halen devam etmekteyim.

