

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDAKİ AKUT
PERİTONİT ATAKLARININ AYIRICI TANISINDA SERUM
AMİLOİD A, PROKALSİTONİN VE İDRAR N-ASETİL
GLUKOZAMİNİDAZ'IN ROLÜ**

Dr. Hakan KORKMAZ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ş. Ercan TUNÇ

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından 1790-TU-09 proje numarası ile
desteklenmiştir.**

2010 – ISPARTA

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Ercan TUNÇ başta olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Numan TAMER, Prof. Dr. Mehmet İŞLER, Prof. Dr. Mehmet Tuğrul SEZER, Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR, Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN, Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK, Prof. Dr. Ülkü SARITAŞ, Doç. Dr. Muhammet Cem KOÇKAR, Doç. Dr. Hasan Şenol COŞKUN, Yrd. Doç. Dr. Emine Güçhan ALANOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Banu KALE KÖROĞLU, Yrd. Doç. Dr. Altuğ ŞENOL, Yrd. Doç. Dr. Zeynep Dilek AYDIN, Uzm. Dr. Murat KOÇER, Uzm. Dr. Murat DEMİR, Uzm. Dr. Yunus UGAN'e ve Dr. Halil Demirkan başta olmak üzere birlikte çalıştığımız tüm Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma saygı ile teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışması sırasında gösterdikleri yakın ilgi ve desteklerinden dolayı tüm Biyokimya A.D., Acil A.D. ve Genel Cerrahi A.D. çalışanlarına, hocalarıma saygıyla teşekkür ederim.

Çalışma süresince verdikleri destekten dolayı Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine ve çalışanlarına saygıyla teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama dönemimdeki hep yanımda olan, hiçbir konuda benden desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Selma Korkmaz ve biricik kızımız Melis Korkmaz'a, benim her şeyimde emeği olan değerli insanlar anneme ve babama sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Hakan KORKMAZ

2010 – ISPARTA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	viii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tanım	2
2.2.Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	2
2.4. Etyopatogenez	3
2.5. Klinik	4
2.5.1. Ateş	5
2.5.2. Karın Ağrısı	5
2.5.3. Eklem Bulguları	6
2.5.4. Göğüs Ağrısı	6
2.5.5. Cilt ve Kas bulguları	7
2.5.6. Diğer Bulgular	7
2.6. Fenotip –Genotip İlişkisi	8
2.7. Komplikasyonlar	9
2.8. Laboratuvar	10
2.9. Tanı	10
2.10. Ayırıcı Tanı	12
2.10.1. Periyodik Ateş Sendromları	12
2.10.1.1. TRAPS	12
2.10.1.2. HIDS	12
2.10.1.3. MWS, FCU ve CINCA Sendromları	13

2.10.1.4. PFAPA Sendromu	13
2.10.2. AAA Benzeri Semptomları Olan Diğer Hastalıklar.....	13
2.11. Tedavi.....	15
2.12. AAA ve Akut Faz Cevabı	16
2.12.1. SAA	17
2.12.2. Prokalsitonin.....	18
2.13. Ü-NAG	20
2.14. Akut Apandisit	21
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	23
3.1. Hasta Grupları	23
3.2. Örnek Alınması ve Saklanması.....	24
3.3. Biyokimyasal Analizler.....	25
3.4. İstatiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR	26
4.1. Grupların Genel Özelliklerin Karşılaştırılması	26
4.2. Prokalsitonin Değerlerinin Karşılaştırılması.....	27
4.3. Ü-NAG Değerlerinin Karşılaştırılması	28
4.4. SAA Değerlerinin Karşılaştırılması	30
4.5. Akut Faz Reaktanlarının ve Lökosit Değerlerinin Karşılaştırılması.....	31
4.6. Akut Apandisit Tanısı İçin En Sensitif ve En Spesifik Cut-off Değerleri	32
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ.....	39
ÖZET.....	40
SUMMARY	41
KAYNAKLAR	43

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
aa	Aminoasit
ARA	Akut Romatizmal Ateş
Ark	Arkadaşlar
A-SAA	Akut Faz SAA
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CIAS1	Soğğun İndüklediği Otoinflamatuvar Sendrom
C5a	Kompleman 5a
CINCA	Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Eklem Sendromu
CRP	C Reaktif Protein
C-SAA	Yapısal SAA
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FCU	Ailesel Soğuk Ürtikeri
GIS	Gastrointestinal Sistem
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIDS	Hiperimmunoglobulin D Sendromu
HSP	Henoch-Schönlein purpura
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
INF	İnterferon
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
LCAT	Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
MEFV	AAA ilişkili gen
MICA	Major Histocompatibility Complex Class-1 Chain-Related Gene A
mRNA	Mesenger Ribonükleik asit
MWS	Muckle–Wells Sendromu
MVA	Mevalonik Asit
NPD	Negatif Prediktif Değer
PAN	Poliarteritis Nodosa
PFAPA	Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faraenjit ve Adenopati Sendromu

PPD	Pozitif Prediktif Değer
SAA	Serum Amiloid A
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TNFRSF1-A	TNF-alfa reseseptörünü kodlayan gen
TRAPS	Tümör Nekroz Faktör reseptör ile ilişkili Periyodik Sendromu
Ü-NAG	İdrar N-Asetil Glukozaminidaz

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Farklı populasyonlarda AAA hastalarında klinik bulguların görülme sıklığı.....	7
Tablo 2. Tell-Hashomer Kriterleri.....	11
Tablo 3. Livneh ve arkadaşlarının önerdiği tanı kriterleri.....	11
Tablo 4. AAA ataklarının ayırıcı tanısına giren hastalıklar	14
Tablo 5. Gruplar arasında yaş dağılımları	26
Tablo 6. Serum Prokalsitonin düzeyleri	27
Tablo 7. Serum Ü-NAG düzeyleri	29
Tablo 8. Serum SAA düzeyleri	30
Tablo 9. Serum ESH, CRP ve Lökosit düzeyleri	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Grupların prokalsitonin düzeyleri (median, min-max).....	28
Şekil 2. Grupların Ü-NAG düzeyleri (median, min-max).....	29
Şekil 3. Grupların SAA düzeyleri (median, min-max).....	31

KABUL ve ONAY

**Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Adı: Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarındaki Akut Peritonit Ataklarının Ayırıcı Tanısında Serum Amiloid A, Prokalsitonin ve İdrar N-Asetil Glukozaminidaz'ın rolü

Tez Yazarı: Dr. Hakan KORKMAZ

Uzmanlık Tez Savunma Tarihi: 12/05/2010

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ş. Ercan TUNÇ, SDÜ

Üye : Prof. Dr. M. Numan Tamer, SDÜ

Üye : Prof. Dr. Mehmet İşler, SDÜ

Üye : Prof. Dr. M. Tuğrul Sezer, SDÜ

Üye : Doç. Dr. Mehmet Şahin, SDÜ

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

**Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR**

1. GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile seyreden, ailesel ve inflamatuvar bir hastalıktır. Türkler, Arablar, Ermeniler ve Sefardik Yahudileri gibi Akdeniz ülkelerini daha çok etkiler. Otozomal resesif geçiş gösterir (1-5).

Hastalık klinik olarak farklı şekillerde prezente olabileceğinden tanı koydurucu klinik ve biyokimyasal bulguların yokluğu durumunda tanı zorlaşır (1). Tanı Tell-Hashomer kriterleri esas alınarak konulmaktadır (5). 1997 yılında hastalıktan sorumlu olan genin saptanması ile birlikte, gen mutasyon analizi incelemeleri şüpheli olgularda yardımcı tanı yöntemi olarak gündeme gelmiştir (6).

Karın ağrısı AAA'de çok sık görülen bir semptom olup, hastalar genellikle tipik karın ağrısı atakları ile başvururlar. Akut karın tablosuna benzemesinden dolayı Althausen ve arkadaşları tarafından 'yalancı akut karın' olarak isimlendirilmiştir (7). AAA'in apandisit gibi akut karın yapan nedenlerden ayırımı apandiks perforasyonu riskinden dolayı önemlidir. Bu nedenle bazı otörler gereksiz acil apandiks operasyonlarını önlemek için AAA'li hastalarda elektif laporoskopik apandektomi önerirler (8). Bununla birlikte elektif apandektomi akut peritonite yol açabilecek diğer sebepleri dışlamaması yanında operasyon sonrasında peritoneal adezyon ve fibrotik bantlar gelişmesine de neden olabilir (9).

Teşhiste yardımcı modalitelerin kullanılması ile akut apandisiti olmayan hastalarda yapılan gereksiz ameliyatlar, perforasyon oranları ve hastanede kalış süresi azaltılabilir.

Yapılan çalışmalarda infeksiyon durumunda prokalsitonin arttığı halde inflamatuvar hastalıklarda artmadığı gösterilmiştir. AAA atak döneminde ve RA (Romatoit artrit) aktivasyon dönemlerinde serum Amiloid-A (SAA) ve üriner N-Asetil glikozaminidaz (Ü-NAG) düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Biz de bu çalışmada kolşisin tedavisi alan AAA hastalarında peritonit atağı ile yeni gelişebilecek akut apandisit ayırımında prokalsitonin, SAA ve Ü-NAG'ın rolünü araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

AAA tekrarlayan ateş ve seroz zarlarda inflamasyon atakları ile karakterize, kendi kendini sınırlayan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1-5).

2.2.Tarihçe

Bu hastalıkla ilgili ilk olarak 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından tekrarlayıcı ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir kız olgu yayınlanmıştır. 1945 yılında Siegal tarafından benign paroksizmal peritonit olarak adlandırılan olgular yayınlandı. Sonrasında bu olgular için tekrarlayıcı poliserozit ve periyodik hastalık ismi verildi. En son olarak da 1958 yılında Heller ve Sohar tarafından ilk kez Ailevi Akdeniz Ateşi tanımı kullanıldı (1-3, 10).

2.3. Epidemiyoloji

Çok yaygın görülen, kalıtsal periyodik bir sendromdur. AAA öncelikli olarak doğu Akdeniz ülkeleri özellikle Yahudi, Ermeni, Arab ve Türk populasyonunda yaygın görülürse de, 20. yüzyılda Avrupalılar arasında göçten dolayı dünyada yaygın görülen bir hastalıktır. Yunanistan, Polonya, Avusturalya, Belçika, İtalya, Yunanistan ve Kübalı'larda da gösterilmiştir (2, 3, 9, 11).

Akdeniz Bölgesi'nde yaşayan Yahudilerde prevalansı 1/256 ile 1/500'dür (9). Türk populasyonunda ise 1/1000'dir. Türk AAA çalışma grubunun yaptığı büyük bir çalışmada AAA vakalarının %70'nin İç Anadolu, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu kökenli olduğu saptanılmıştır (4). Taşıyıcı sıklığı, Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/5 ile 1/10, Askenazi Yahudilerinde 1/5, Ermenilerde ise 1/7' dir (9). 2000 yılında Türk AAA çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada Türklerde taşıyıcı sıklığı 1/5 olarak tespit edilmiştir (4, 12).

Bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık (E/K: 1,5-2/1) olduğu belirtilse de (1, 3) Türk AAA çalışma grubu tarafından her iki cinste de benzer oranlarda

gösterilmiştir (E/K:1,2/1) (4). Yine Türkiye’de yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise E/K:1,8/1 oranında bulunmuştur (13).

2.4. Etyopatogenez

AAA’nın etyopatogenezinde altta yatan moleküler mekanizma tam olarak açıklanamamakla birlikte immünolojik olayın rol oynadığı düşünülür. Ataklar sırasında inflamasyonun bulunduğu bölgelerde nötrofillerin artışının gözlenmesi üzerine nötrofil fonksiyonları ile ilgili çalışmalara ağırlık verilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda AAA’de nötrofil fonksiyonlarının normal olduğu, ancak AAA olmayan hastaların nötrofilleri ile karşılaştırıldıklarında bazı fonksiyonel farklılıkları olduğu gösterilmiştir (14, 15). Asemptomatik AAA’lilerin nötrofillerinin ısı veya hipotonik uyarılar karşısında, normalden fazla lizozim salgıladığı gösterilmiştir (16).

AAA atak döneminde C-Reaktif Protein (CRP) ve SAA gibi akut faz reaktanlarının arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle AAA’in akut faz yanıtından sorumlu tutulan sitokinler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda atak döneminde İnterlökin-2 (IL2), IL-6, IL-8 ve Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (17, 18). Bu bulgular arasında en dikkat çekici olan IL-8 inhibitör faktörünün ve Kompleman 5a (C5a) inhibitörünün düşük düzeylerde olmasıdır. Potent bir kemotaktik faktör olan C5a’nın serozal yüzeylerde artmış olması bu görüşü desteklemektedir. C5a, kompleman kominentidir ve düşük miktarlarda seröz sıvılarda bulunduğu güçlü bir kemotaktik ajandır. Bunu baskılayıcı enzim olan C5a inhibitör salgılanmadığında, C5a etkisini bulunduğu dokularda devam ettirmekte ve böylece AAA ataklarını tetiklemektedir. C5a inhibitör eksikliğinden genetik faktörler suçlanmaktadır (19, 20). Çalışmalarda serumda IL-8 düzeylerinin arttığı tespit edilmesi kontrolsüz IL-8 salınımının da proinflamatuvar yanıtta rol olabileceğini düşündürmüştür (18). Tüm bu sitokinlerdeki değişikliklerin AAA patogenezindeki esas neden olmaktan çok ikincil değişiklikler olarak kabul edilmektedir.

Fonksiyonel bozuklukların AAA patogenezini açıklamada yetersiz kalması ve hastalığın ailevi geçiş göstermesi nedeniyle ataklara neden olabilecek genetik bir faktörün gösterilmesine çalışılmıştır. 1997 yılında AAA ilişkili gen (MEFV gen) bulunmuştur. MEFV geni 16. kromozom lokalizasyonunda yer alır. Esas olarak

nötrofil ve kemik iliğinin myelositer prekürsör hücrelerinde Pysin yada Marenostriin denilen 781 aminoasitlik protein kodlamaktadır (3, 6). Bu proteinin çekirdeğe ait bir faktör olduğu ve olası fonksiyonunun da inflamasyonda rol alan proteinlerin transkripsiyonunun düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir (21-23). Proinflamatuvar moleküllerin inhibisyonunu ve antiinflamatuvar proteinlerin transkripsiyonunu artırarak inflamatuvar yanıtı inhibe ettiği düşünülmektedir. MEFV geninin mutasyonu sonucu oluşan anormal Pysin proteini, inflamasyonun etkin olarak baskılanmasını engellemektedir. Böylece artmış ve kontrolsüz inflamasyon ile seyreden durum gelişmektedir.

MEFV geninde bu hastalığın nedeni olarak 30 nokta mutasyonu tanımlandı. En çok görülen 5 mutasyon; M694V, M680I, M694I, E148Q ve V726A olup bunların çoğunda ekson 10 üzerinde kümelenmiştir. Çalışmalarda Türk ve Akdeniz Bölgesi'nde yaşayan Yahudiler arasında M694V mutasyonunun çok yaygın görüldüğü gösterilmiştir (4, 24). Türk çalışma gurubu tarafından yapılan çalışmada 1090 hastanın genetik analizinde Türk hastalarda M694V den sonra sık olarak M680I ve V726A mutasyonunun bulunduğu gösterildi (4).

2.5. Klinik

AAA, tekrarlayan ateş, steril peritonit, plörit ve artrit atakları ile karakterizedir. Atak sırasında dayanılmaz ağrılar olur. Deri, perikart ve tunika vajinalis daha az etkilenen kısımlardır. Akut ataklar dışında hastalar genellikle asemptomatiktir (1, 3, 4, 9).

Hastaların %80'inde ilk atak 20 yaşından önce olur. İlk atak 40 yaşından sonra gelişen vakalar da bildirilmiştir (3). AAA atakları ani gelişir ve 6-96 saat arasında devam edip kendiliğinden gerilemektedir (9). Atakların sıklığı, genellikle haftada bir ile 3-4 ayda bir arasında olmakla birlikte ataklar 1-2 yılda bir de gelişebilir (2).

2.5.1. Ateş

Ateş, hemen her akut atak sırasında olur. Atak sırasında 38-40 derece ateş olabilir. Ilımlı seyreden ataklarda ateş daha düşük seyredebilir. Kolşisin tedavisi alan hastalarda atak sırasında ateş gelişmeyebilir (2).

2.5.2. Karın Ağrısı

Abdominal ataklar, hastaların yaklaşık %95'inde görülür. Klinik ve patolojik bulgular yaygın akut peritonit bulgularına benzer. Atak süresince konstipasyon tipik olmakla birlikte hastaların yaklaşık %20'sinde diyare görülür. Batın grafisi ileus benzeri görünüm verebilir. Ataklar 1-3 gün sürüp spontan olarak geriler (3, 9).

Karın ağrısı bir kadrana lokalize veya tüm karında yaygın olabilir. Karın ağrısının şiddeti hafif şiskinlik hissinden ağır peritonit semptomlarına kadar değişkenlik gösterebilir. Bu semptomlar tahta karın, defans veya ayakta çekilen direkt karın grafisinde hava-sıvı seviyelerinin bulunması şeklinde olabilir. Peritoneal inflamasyon fibröz adezyonlara dönüşerek mekanik barsak obstruksiyonuna neden olabilir (3, 9).

Klinik tablo akut batına benzemesinden dolayı, apandektomi ve laparotomiye yol açabilir (25). Apandisit ve kolesistite benzemesinde dolayı hastaların %30-40'ında laparoskopi, apandektomi veya kolesistektomi yapılır. Cerrahi işlemler sırasında ara sıra şiddetli AAA atağı gelişimi uyarılabilmektedir (2). Elektif apandektomi, acil operasyon gereksinimini ve yanlış tanı riskini önleyebilmesine rağmen bazı klinisyenler tarafından önerilmez (9, 25). Türk AAA çalışma grubunun yapmış olduğu çalışmada AAA hastalarının %19'unda apandektomi yapıldığı gösterildi (4). Elektif apandektomi, akut peritonite yol açabilecek diğer sebepleri dışlamadığı gibi operasyon sonrasında peritoneal adezyon ve fibrotik bantlar gelişmesine de neden olabilir (9). AAA ataklarında posterior periton nadiren etkilenir. Bu durumda renal kolik ve akut pelvik inflamatuvar hastalık ile karışabilir (2).

Ağır abdominal semptomları olan 17 AAA hastasında yapılan retrospektif bir çalışmada abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında Zissin ve arkadaşları apandisiti olan iki hasta ve ince barsak tıkanıklığı olan bir hasta saptamışlar. Kalan 14 hastada ılımlı peritonit saptadıkları böylece gereksiz akut cerrahi müdahaleden

kaçınılabileceğini ve abdominal BT'nin komplike vakalarda ayırıcı tanı için kullanılabileceğini belirtmişlerdir (26).

2.5.3.Eklem Bulguları

Eklem atakları AAA'in yaygın bir bulgusudur. Sefardik Yahudi hastalarının yaklaşık %75'inde görülür ve bunların %16'sında hastaneye geliş semptomudur. Türk, Arap (27) ve Ermeni'lerde (28) artrit insidansı, Yahudi'lerden önemli oranda düşük izlenir (1, 4, 27, 28).

Eklem tutulumu genellikle monoartrit şeklinde gelişir. Sıklıkla alt ekstremitenin büyük eklemlerini genellikle de diz, ayak bileği ve kalça eklemi tutar. Diğer tutulan eklemler, bilekler ve nadiren de temporomandibuler eklemlerdir. Tekrarlayan akut ataklarda ani gelişen kırmızı, şiş, ısı artışı olan ve hassas tek eklem tutulumu ile 39-40 derece ateş görülür. Akut monoartrit genellikle spontan ortaya çıkmakla birlikte bazen uzun süre ayakta kalma veya travma ile de ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık %5'inde uzun süren artrit oluşur. Akut artrit birkaç gün sürerse de 1 aydan daha uzun sürebilir. Çoğu vakada artrit hasar bırakmadan iyileşir. Fakat bazen uzun süren destruktif artrit oluşturarak güçsüzlük meydana gelebilir. Eklem replasmanına gerek duyulabilir. Bu durum özellikle kalça eklemine görülmekle birlikte nadir de olsa diğer eklemlerde de görülebilir (1-3, 9, 29, 30).

Hastaların alınan sinoviyal sıvı örneği, bulanık görünümde, viskozitesi azalmış ve nötrofilden zengindir. Gram boyama ve kültür sonuçları negatiftir (3, 31).

Kronik artritli AAA hastalarının bazıları spondilartiritin tanı kriterini karşılamaktadır. Bunlarda izlenen bulgular tek veya 2 taraflı sakroiliit, entezit, inflamatuvar sırt ağrısı ile minimal radyografik spinal bulgulardır (25). Spondilartiritlerin aksine HLA B 27 (-) dir (3, 32).

2.5.4.Göğüs Ağrısı

Hastaların yaklaşık %40'ında ani başlangıçlı, tek taraflı plevral efüzyon gelişir. İnspirasyonla tek taraflı göğüs ağrısı, nefes darlığı, hızlı ve yüzeysel solunum ile karakterizedir. Tek başına ya da abdominal ve eklem atakları ile birlikte görülebilir (3).

Perikardit, AAA'li hastaların %1,4'ünde gelişir. AAA'in tek bulgusu olarak tekrarlayan perikardit olması çok nadirdir. Perikardiyal ataklar nadiren perikardiyal tamponat ve konstruktif perikardite yol açabilir (4, 33).

2.5.5. Cilt ve Kas Bulguları

Başlangıç yaşı genç olan artritli AAA hastalarda, artritli olanlara göre erizipel benzeri eritem ve myalji daha fazla görülmektedir. Bunların çoğu da vaskülit ile ilişkilendirilmektedir (9).

Erizipel benzeri eritem, AAA'in çok karakteristik bulgularından biri olup alt ekstremitelerde izlenir. Özellikle diz, ayak sırtı ve ayak bileğinde görülür. Tek taraflı veya simetrik görülür. Lezyonun ateş ile birlikteliği sıktır ve ara sıra artritli birliktelik gösterir (1, 3).

Myalji, baldır ve kalçalarda gelişen AAA'in yaygın bulgusudur. Ateş ile birlikte izlenilmez ve sadece dinlenme ile rahatlar. Uzun süren febril myalji, dayanılmaz kas ağrısı ve duyarlılığı ile prezente olur. Genellikle bilateral ve alt ekstremiteleri etkiler. Tedavi edilmez ise 6 hafta devam edebilir. Semptomların düzelmesi için yüksek doz prednisolona ihtiyaç vardır (3, 9, 34).

2.5.6. Diğer Bulgular

Türk hastalarda yapılan bir çalışmada, splenomegali AAA'li hastaların yaklaşık %20'sinde tespit edildi. Genellikle de amiloidozla ilişkili değildir. Hastalar nadiren akut orşit tanımlayabilirler (9).

Tablo 1: Farklı populasyonlarda AAA hastalarında klinik bulguların görülme sıklığı (4)

Klinik Bulgu	Türk (%)	Yahudi (%)	Arab (%)	Ermeni (%)
Ateş	92,5	100	100	100
Peritonit	93,7	95	82	96
Plörit	31,2	40	43	87
Artrit	47,4	77	37	37
Erizipel benzeri eritem	20,9	46	3	8

2.6. Fenotip Genotip İlişkisi

AAA hastaları arasında farklı klinik özelliklerin olması ve hastalığın farklı şiddette seyretmesi, AAA geninin klonlanması ile bir çok mutasyonun saptanması araştırmacıları fenotip-genotip korelasyonlarının kurulmasına yönelik çalışmalara yöneltmiştir. Mutasyon tipinin klinik bulguların gelişiminde etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, erken başlangıçlı hastalığın şiddeti, atak sıklığı, atakların kontrolü için gerekli kolşisin dozu ve tedavi edilmeyenlerde amiloidoz gelişme ihtimalindeki yükseklikler Codon 694'daki mutasyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35-37). Homozigot M694V mutasyonu varlığında; hastalık başlangıcı daha erken, ataklar daha sık ve ciddi, amiloidoz riski daha yüksek, eklem tutulumu daha fazla, erizipel benzeri eritem daha sık ve yüksek dozlarda kolşisin gerekliliğin fazla olduğu gösterilmiştir (38). Buna karşılık E148Q mutasyonunun ılımlı hastalık ile ilişkili olduğu ve en az penetrasyon gösteren tipi olduğu gösterilmiştir. Avrupalılar gibi AAA'in genellikle görülmediği popülasyonlarda mutasyonlar nadir görülür. Yahudiler, Ermeniler ve Araplar'da yapılan çalışmalarda amiloidoz gelişiminde M694V mutasyonlarının diğer mutasyonlardan daha önemli risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (39-41). İlginç olarak Türklerin daha önce yaptığı 2 büyük çalışmada homozigot M694V mutasyonu ile amiloidoz gelişmesi arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (40, 42). Bundan dolayı AAA'li hastaların fenotipik özelliği yalnızca MEFV mutasyonu ile tanımlanılmamalıdır.

Erkek cinsiyet ve SAA A-1 α/α genotipi amiloidoz gelişmesinde yeni belirlenen diğer risk faktörleridir (37, 43). Touitou ve arkadaşları (44) Major Histocompatibility Complex Class-1 Chain-Related Gene A (MICA) tanımladı. Hastalığın başlangıç yaşı üzerinde MICA -A9 varlığının M694V homozigot etkisini ağırlaştırdığı gösterildi. Aksine MICA-A4 varlığının AAA'li hastaların atakların sıklığını azalttığı gösterildi.

2.7. Komplikasyonlar

AAA'de, Henöch Schönlein purpurası (HSP) ve Poliarteritis Nodosa'nın (PAN) da yer aldığı bazı vaskülitler çok sık görülür. Bu vaskülitlere bağlı semptomlar AAA'ini taklit edebilir. Bu durum karışıklığa neden olabilir (45, 46).

HSP, AAA'li çocuklarda yaygın görülen bir vaskülitir. Palpabl purpuralı AAA'li hastalarda, gastrointestinal (GIS) kanama ve glomerülonefrit gibi tipik bozukluklar olduğunda HSP düşünülmelidir. Tanı cilt biyopsisinde immünglobulin A (IgA) depositli lökositoklastik vaskülit görülmesi ile desteklenir (9).

AAA'lı hastalarda, sürekli hastalık durumu, santral ve/veya periferik sinir sistemi bulguları ve perirenal hematoma olduğunda PAN'ı düşündürür. PAN tanısı cilt, semptomatik sinir veya kas dokusundan alınan biyopside nekrotizan vaskülit gösterilmesi ile desteklenir. Karaciğer, böbrek ve GIS arterlerini etkileyerek çok sık anevrizmaya yol açar. Bu anevrizmanın gösterilmesi tanıda yardımcı olabilir (9). PAN gelişen AAA'lı hastaların genç yaşta ve sık perirenal hematoma olması eğiliminde olduğu gösterildi (47). AAA ile ilişkili PAN, immün süpresif tedaviye rağmen ağır seyredebilir. İmmünsüpresif tedavi altında anevrizmanın kanaması durumunda arteriel embolizasyon düşünülmelidir (48).

Schwartz ve arkadaşları (49) İsraili AAA hastalarında Behçet hastalığı sıklığının, hastalığın prevalansının yüksek olduğu yerdeki populasyonlardan daha sık olduğunu gözlenmiştir. Behçeti olan AAA'lı hastalarda, MEFV mutasyon sıklığı yüksek oranda gözlemlenmiştir (50). HSP olan AAA'lı hastalarda da mutasyonlar çok yaygın olarak bulunmuştur (51). Bu çalışmalardan yola çıkılarak inflamatuvar hastalıklarda genetik yatkınlığın rol aldığı düşünülmüştür. Ozen ve ark. (52) MEFV geni taşıyıcılarının çoğunda subklinik inflamasyon durumunu göstermişlerdir. Romatizmal hastalık geliştiğinde bu mutasyonların etkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Bununla birlikte Türk AAA çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada, AAA'li hastalardaki Behçet hastalığı prevalansının (5/1000) genel populasyona göre farklı olmadığı, ancak HSP ve PAN, genel populasyona göre daha yüksek olduğu saptandı (4).

AAA komplikasyonlarından en çok korkulana amiloidozdur. Genellikle böbrekleri etkileyerek kronik böbrek yetmezliğine (KBY) yol açmaktadır. Sürenal, GIS, karaciğer ve dalak diğer sık etkilenen organlardır. Amiloid tipi, sekonder

amilodoza yol açan AA tipi amiloidozdur. Amiloidozun prevalansı çeşitli etnik gruplarda farklılıklar gösterir (3, 9). Türk populasyonunda sıklıkla yüksek oranda gösterilmiştir (%12,9) (4).

AAA klinik bulguları olmadan AA tipi amiloidoz gelişen, ailevi öyküsü olan AAA'li hasta, fenotip 2 olarak isimlendirilir. 2 MEFV mutasyonu olan ve/veya amiloidoz tanısı sonrası klasik AAA atakları gelişen hastalar Fenotip 2 olarak kabul edilebilir (4). Fenotip 2 oldukça az görülür (4, 36, 53, 54).

AAA'li hastalarda glomerülonefrit oldukça nadir görülür. Persistan proteinürisi olan glomerülonefritli AAA hastalarının bazılarında yanlılıkla amiloidoz tanısı konulabilir (4).

2.8. Laboratuvar

Yaygın olarak lökositoz, Eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) yüksekliği, akut faz reaktan (CRP, fibrinojen, SAA, haptoglobulin, C3 ve C4) artışı görülür. Atak sırasında geçici hematüri ve albuminüri olabilir (3).

2.9. Tanı

AAA tanısında klinik kriterler, aile hikayesi, diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisin tedavisine cevap temel alınır. Akut lökositoz, CRP, ESH ve diğer akut faz reaktanların yüksekliğide tanıya katkıda bulunur. Şiddetli bir atak sonrası kısa sürede spontan ve tam düzelmenin olması tanı için önemlidir (2, 9, 55, 56).

MEFV geni mutasyonu, sadece şüphelenilen hastalarda tanının desteklenmesi için kullanılır. Mutasyonların gösterilmesi AAA tanısını göstermez. AAA tanısı için kliniğin olması gerekir. Bununla birlikte kolşisin tedavisine cevap veren AAA hastalarından MEFV geni mutasyonları gösterilemeyenler de vardır (9).

Yakın zamanda çalışmalar, MEFV mutasyonların tespiti için daha ucuz ve hızlı testler üzerine yoğunlaşmıştır (57, 58).

Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olup en sık Tel-Hashomer kriterleri kullanılmaktadır (59). Livneh ve arkadaşları tarafından geliştirilen AAA tanısına yönelik kriterlerin sensitivitesi ve spesifitesi % 99 olarak tespit edilmiştir (60).

Tablo-2: Tel-Hashomer Kriterleri

Major Kriterler	Minör Kriterler
1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları	1. Tekrarlayan ateşli ataklar
2. Predispozan hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması,	2. Erizipel benzeri eritem
3. Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt	3. Birinci derece akrabalarda AAA olması

Kesin tanı: 2 major veya 1 major 2 minör kriter

Muhtemel tanı: 1 major ve 1 minör kriter

Tablo-3: Livneh ve arakadaşlarının önerdiği tanı kriterleri (61)

Major Kriterler	Minör Kriterler
Aşağıdakilerin tipik atakları	Aşağıdakilerin inkomplet atakları
Peritonit (jeneralize)	Göğüs
Plevrit veya perikardit	Eklemler
Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	Egzersize bağlı bacak ağrısı
Tek başına ateş	Kolşisine iyi cevap
İnkomplet abdominal ataklar	

Tanı: ≥ 1 major veya $2 \geq$ minor kriter

Tipik Ataklar	1- Tekrarlayıcı (aynı yerde 3'den çok), 2- Ateşli (rektal 38° C veya daha yüksek), 3- Kısa süreli (12 saat-3gün) nöbetler
İnkomplet Ataklar	1- Normal veya 38° C den düşük ateş 2- Klasik nöbetler'den daha uzun veya daha kısa nöbetler (fakat 6 saatten kısa veya 1 haftadan uzun değil) 3- Abdominal ataklar esnasında peritonit bulgularının olmaması. 4- Lokalize abdominal ataklar 5- Spesifik yerlerden başka yerleri tutan artrit

2.10. Ayırıcı Tanı

AAA'in ayırıcı tanısına çok sayıda hastalık girmektedir. Bunlar periyodik ateş sendromları ve AAA'e benzer semptomları olan diğer hastalıklardır.

2.10.1. Periyodik Ateş Sendromları

Hereditör periyodik ateş sendromları AAA dışında, Tümör Nekroz Faktör reseptör ile ilişkili Periyodik Sendromu (TRAPS), Hiperimmunoglobulin D Sendromu (HIDS), Muckle–Wells Sendromu (MWS), Ailesel Soğuk Ürtikeri (FCU), Kronik İnfantil Nörolojik Kutanoz ve Eklem Sendromu (CINCA) ve Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit ve Adenopati (PFAPA) Sendromunu içerir (62). AAA'ın bu hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

2.10.1.1. TRAPS

TNF-alfa reseptörünü kodlayan gen (TNFRSF1-A) mutasyonu ile meydana gelen otozomal dominant hastalıktır (63, 64). TRAPS başlangıçta yalnızca İrlanda halkında tanımlanması ve ailesel İrlanda ateşi olarak isimlendirilmesine rağmen TNFRSF1-A mutasyonları, diğer bazı populasyonlarda da tanımlanmıştır (65-67). TRAPS atakları AAA'den uzun sürer. Genellikle 1 haftadan uzun olup, 3 haftaya kadar uzayabilir (66, 68). Tipik klinik bulguları, karın ağrısı, kas ağrısı ve gezici tarzda rash'dir. Ataklar sırasında göğüs ağrısı, skrotal ağrı, artrit, konjunktivit ve periorbital ödem de olabilir. Atak başlaması ile birlikte kortikosteroid verilirse ataklar baskılanabilir. Son yıllarda tedavide etanerceptin kullanımı umut vaat etmektedir (9).

2.10.1.2. HIDS

Ateş, karın ağrısı, artrit ve cilt döküntüsü atakları ile bulgu veren otozomal resesif, otoinflamatuar hastalıktır (69). Mevalonat kinaz'ı kodlayan gende mutasyon sonucu gelişir (70). HIDS'li hastaların çoğu Batı Avrupa ülkelerinde bulunur. Karakteristik klinik tablosu, sürekli yüksek seyreden IgD düzeyi ve atak sırasında idrar mevalonik asit (MVA) düzeyinde artış olmasıdır. Bu tablo temel alınarak tanı

konulur. Peritonitin yokluğu, servikal lenf nodlarının ve ciltte yaygın raş bulunması ile AAA'den ayrılır.

2.10.1.3. MWS, FCU ve CINCA Sendromları

CIAS1 (Soğğun İndüklediği Otoinflamatuvar Sendrom) genin mutasyonu ile ilişkili hastalıklardır. Tekrarlayan ürtikeryal döküntüler sık görülen bir bulgudur. FCU'da, soğğa maruziyetten birkaç saat sonra raş olur ve ataklar bir günden daha kısa sürer. MWS'de ataklar 1-2 gün sürer, ateş ve ürtiker ile birlikte atrit de görülebilir. MWS de sağırılık ve renal amiloidoz da yaygın olarak saptanır (71). CINCA neonatal başlangıçlı olup, nadiren görülülen çok şiddetli bir hastalıktır (72). Neonatal raş, nörolojik hastalık ve artrit görülür. Patella hipertrofisi ve kıkırdak büyümesi ile karakterize, görme ve işitme kaybına yol açabilmektedir. Fasial dimorfia'dan farklı olarak bulgular hemen hemen sürekli olarak görülür.

2.10.1.4. PFAPA sendromu

Ateş atakları 1-2 gün sürer. Faranjit, tonsillit ve boğaz ülserleri kolşisin tedavisine cevap vermeyip, kortikosteroide dramatik yanıt vermesi ile AAA'den ayrılır (73).

2.10.2. AAA Benzeri Semptomları Olan Diğer Hastalıklar

Yüksek ateş ve karın ağrısı, akut apandisit başta olmak üzere tüm akut karın nedenleri ile karışabilir. Tekrarlayan karın ağrısı atakları, tekrarlayan pankreatit, porfiri ile karıştırılabilir. Plevral ataklar tekrarlayan pulmoner emboli, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklar veya enfeksiyöz nedenlerle ayırıcı tanıya girer. Eklem bulgularının varlığında palindromik romatizma, septik artrit ve kristal artropatiler mutlaka dışlanmalıdır. Özellikle çocuklarda, juvenil idiopatik artrit, akut romatizmal ateş, SLE, PAN ve HSP düşünülmesi gereken hastalıklardır (74). Tablo 4 de semptomlara göre ayırıcı tanıya giren hastalıklar özetlenmiştir.

AAA yalnızca artrit atakları ile de presente olabilir (özellikle de çocuklarda). Beta hemolitik streptokok enfeksiyonunun sık görüldüğü Doğu Akdeniz ülkelerinde,

AAA hastalarına yanlılıkla Akut Romatizmal Ateş (ARA) tanısı konulmaktadır. (75). Önceden yanlış tanı alan hastaların çoğunda bu nedenle amiloidoz sıklığı yüksektir.

Tablo 4. AAA Ataklarının Ayırıcı Tanısına Giren Hastalıklar (61)

Ateşli Karın Ağrısı Atakları	Piyelonefrit İdrar Yolu Enfeksiyonu Pelvik İnflamatuvar Hastalık Pankreatit Behçet Hastalığı İnflamatuvar Barsak Hastalığı Hiperimmunoglobulinemi D Ailesel İrlandalı Ateşi (FHF) Kronik divertikülit/Apandisit
Ateşsiz Karın Ağrısı Atakları	Nefrolitiaz Kolelitiaz Peptik Ülser Ovülasyon veya Menstrüasyon Abdominal Epilepsi Orak Hücreli Anemi
Febril Ataklar	Pfapa Hids Chron Hastalığı Allerjik Reaksiyon Siklik Nötropeni Lenfoma Malarya Suni ateş
Plevral Ataklar	İnfeksiyöz plöröperikarditis Otoimmün Plöröperikarditis Tekrarlayan benign perikarditis Plöröpnömoni
Skrotal Ataklar	Testis Torsiyonu Epididimit Orşit Behçet Hastalığı

2.11. Tedavi

Tedavide temel etkili ilaç kolşisinidir. Çoğu hastada kolşisin kullanımı ile atakların şiddeti, süresi ve sıklığında belirgin azalma olur veya tam remisyona girerler. Uygun dozda kolşisin tedavisi, atakları önlemede başarısız olsa bile amiloidoz gelişimini önler. Aynı zamanda renal amiloidozun geri dönmesinde ve kaybolmasında da etkilidir. Kolşisin, hastaların cevap durumuna göre 1-2 mg/gün kullanılır. Renal amiloidoz gelişen hastalarda 2 mg/gün dozunda kullanılmalıdır (76, 77). Amiloidoza bağlı renal yetmezlik durumunda uygun doz yine 2 mg/gündür. Üremik hastalarda yan etki oranında artış nedeniyle bu dozda kullanılmaz (3, 9, 76-78).

AAA'li hastaların %5-10'unda 2 mg/gün kolşisin tedavisine yanıt yoktur (9). Lidar ve ark. (77) bunun nedeni olarak genetik bir defekti bağlı olarak mononükleer hücreler tarafından alınan kolşisin konsantrasyonunun daha az olması ile ilişkilendirmişlerdir. Bu durumlarda kolşisin dozunun 2 katına çıkarılmasına ihtiyaç olduğu öne sürmüşlerdir

Aktif AAA hastalarda, alışılmış dozda kolşisin tedavisi uygun olmakla birlikte önlem olarak günlük 2,5-3 mg dozda verilebilir (9). Yapılan bir çalışmada kolşisin tedavisine cevap vermeyen 13 AAA'lı hastaya, oral kolşisin tedavisine ek olarak haftalık İV kolşisin verilmesi ile eklem atakları dışındaki atakların şiddeti ve sıklığında azalma gösterilmiştir. Parenteral kolşisin tedavisi hastalar tarafında iyi tolere edilmiş ve güvenli bulunmuştur (79). Bununla birlikte İV kolşisin tedavisinin oral kolşisin tedavisinden daha toksik olduğu da akılda tutulmalıdır (9).

Uzun süre oral kolşisin tedavisi relatif olarak güvenli bir tedavidir. Sık görülen yan etkileri ishal ve karın ağrısıdır. Özellikle yüksek dozlarda ortaya çıkar. Diğer çok nadir yan etkileri, rash, saç dökülmesi, lökopeni, trombositopeni, nöropati, miyopati, karaciğer hasarı ve oligo veya azospermi, sperm fonksiyonlarında bozulmadır (76).

Tunca ve ark.'ları (80) kolşisin tedavisine cevap vermeyen AAA ataklarında İnterferon-alfa (IFN- α) tedavisi ile semptomlarda düzelme saptamışlardır. Son zamanlarda aynı çalışma grubu tarafından yapılan diğer çalışmada atak sırasında IFN- α ile tedavinin yararlı etkileri gösterilememiştir (81). Çalgüneri ve arkadaşları

tarafından yapılan çalışmada (78) kolşisin tedavisine dirençli AAA ataklarında, kolşisin ile birlikte IFN verildiğinde atakların daha etkili kontrol edilebileceği gösterildi.

2 mg/gün kolşisin tedavisine dirençli AAA hastalarında talidomid tedavisi ile atakların sıklığında azalma gösterildi (82). Talidomit, kemotaksisi inhibe eder (83) ve monosit fagositozunu azaltır. Aynı zamanda TNF- α üretimini de selektif olarak inhibe eder (84). Periferik nöropati ve teratojenite gibi toksik etkilerinden dolayı klinik kullanımı sınırlıdır (9).

Anti TNF- α tedavisi ile amiloidozun önlendiği ve AAA atakların hafiflediğine dair bazı vaka bildirimleri yayınlanmıştır. AAA'li hastalarda kronik artrit veya ankilozan spondilit varlığında, anti TNF- α tedavisine dramatik yanıt verebileceği düşünülmektedir. Klinik çalışmalarla etkisinin gözlenmesi gerekliliği önerilmektedir (9).

AAA ile birlikte konjenital diseritropoetik anemisi olan 7 yaşındaki bir kız çocuğunda allojenik kemik iliği transplantasyonu ile AAA'de potansiyel kür sağlandığı gösterilmiştir (85). Kemik iliği transplantasyonun komplikasyon ve mortalite riski yüksektir. Bu nedenle AAA ile ilgilenen hekimler tedavi yaklaşımlarında kemik iliği transplantasyonuna yer vermemektedir (9).

Renal transplantasyon, amiloidoz ile ilişkili son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için iyi bir tedavi seçeneğidir. Transplantasyonun uzun dönem sonuçları genel transplantasyon popülasyonu ile benzerdir. Ancak, kolşisin tedavisi almayan hastalarda amiloidoz tekrarlar (76, 86). Daha önceki gözlemlere dayanılarak AAA amiloidozuna bağlı son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda Sürekli Ayaktan Periton Diyalizinin abdominal atakları artırdığı ileri sürüldü (87, 88). Yeni yapılan bir çalışmada renal replasman tedavisinin, bu hastalarda etkili ve güvenli olduğu gösterildi.

2.12. AAA VE AKUT FAZ CEVABI

Akut faz proteinleri, inflamasyona yanıt olarak plazmadaki düzeyeri artan veya azalan proteinlerdir.

Akut faz yanıtında en hızlı ve en fazla yükselen protein SAA ve CRP'dir.

2.12.1. SAA

SAA, akut faz reaktanı ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) apolipoproteini olarak görev yapar. Büyük kısmı karaciğerden sentez edilse de, karaciğer dışında makrofaj, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, yağ dokusu ve aterosklerotik dokudan da sentez edilen, 12-14 kilodalton (kd) ağırlığında bir proteindir (89). Serum Amiloid-A prekürsörü, 8 kilodalton ağırlığında olan amiloid proteindir. Bu protein, amiloid depositlerinin major fibriler komponentidir (90).

11. kromozomun kısa kolu (11p15.1) üzerinde yer alan 4 gen tarafından SAA üretimi kodlanır. Bu genlerden SAA-1 ve SAA-2, akut faz SAA formu olan A-SAA'nın kodlanmasından sorumludur. SAA-3 geni bir psödogenidir. SAA-4 ise yapısal SAA (C-SAA) formunu kodlar. Serum A-SAA konsantrasyonu 2-5 µg/ml olup 104 aminoasit içermekte iken, C-SAA'nun konsantrasyonu 15-20 µg/ml olup 105 aminoasit içermektedir. SAA gen transkripsiyonu esas olarak IL-1 ve TNF-α tarafından uyarılır. Bu transkripsiyonda IL-6 dolaylı olarak sinerjistik etki gösterir (89).

Dolaşımda SAA1, SAA2 ve SAA4 olmak üzere 3 tipi bulunur. SAA1 ve SAA2 enfeksiyon ve inflamasyonda çok fazla yükseldikleri için akut faz proteinleri olarak kabul edilir. SAA4, HDL yapısında bulunan yapısal bir protein olarak kabul edilir.

IL-1, TNF-α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisi ile SAA ve diğer akut faz reaktanların sentezi ve salınımı artmaktadır. Normal sağlıklı insanda SAA düzeyi eser düzeyde (5 µg/ml altında) iken inflamatuvar, enfeksiyon ve travma durumlarında 24-48 saat içinde 1000 katı aşan yükselmeler gösterebilmektedir (90, 91).

İnflamatuvar durumlarda artan A-SAA, HDL-3'ün apo-1 bölgesine bağlanır. Az miktarda da olsa diğer lipoproteinlerde bağlanabilmektedir. SAA'nın HDL'ye bağlanması ile HDL'de bazı fonksiyonel değişiklikler olur. SAA'nın bağlanması ile HDL'nin karaciğer hücrelerine afinitesi azalırken inflamasyon bölgesinde ki makrofaj ve nötrofillere afinitesi artar. Böylelikle kolesterol partiküllerinin fagositozuna ve inflamasyon bölgesinde yağ nekrozu sahalarının oluşumuna yol açar (89).

SAA'nın inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. A-SAA, ateş, prostoglandin E2 üretimi, platelet aktivasyonu, nötrofillerin oksitadif solunumu ve antikor üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. HDL'ye bağlı olmayan SAA, lenfositlerce antikor oluşumunu inhibe etmekte, nötrofillerde respiratuvar burst tepkimesini inhibe etmekte, kollejenazı uyarmakta, nötrofil, monosit ve lenfositler için kemotaktik olup endotel hücrelerine adezyonunu artırmaktadır. Ayrıca hücre adezyonu, proliferasyonu ve agregasyonunu da etkilediği gösterilmiştir. Otokrin yolla da kollejenazı uyardığı gösterilmiştir. Ama HDL'e bağlı iken fonksiyonu bilinmemektedir (90).

SAA böbrek ve karaciğer allograft rejeksiyonu, kolorektal karsinom, uterin karsinom ve Akciğer kanseri gibi malignitelerin remisyon ve nüks durumlarının tespitinde, viral enfeksiyon ve otoimmün hastalıklar tespitinde kullanılabilir (92-96).

AAA'li hastalarda yapılan çalışmalarda ataksız dönemde SAA düzeyi yüksek izlenmiş. Atak durumunda artışın çok belirgin olduğu kolşisin tedavisi alanlarda ise SAA düzeyinin azaldığı izlenmiştir. Bu nedenle SAA'nın AAA tanısı ve kolşisin tedavi dozunun düzenlenmesinde yararlı olabileceği kanısına varılmıştır (97, 98).

2.12.2. Prokalsitonin

Molekül ağırlığı 14,5 kDa olan, 116 aminoasit (aa) içeren bir polipeptittir. İlk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Tiroid bezinde üretilir ve kalsitoninin prekürsörüdür. 11. Kromozom üzerinde lokalize Calc-1 geni tarafından üretimi kontrol edilir. Calc-1 geni tarafından kodlanılan preprokalsitonin'den proteolitik ayrılmalar sonucu prokalsitonin oluşur (99).

Sağlıklı insanlarda Calc-1 transkripsiyonu ile tiroid bezinin C hücrelerinden prokalsitonin ve sonrasında da kalsitonin sentezi olur. İnsanlarda sepsise cevap olarak Calc-1 transkripsiyonunun uyarılması ve kalsitonin mesenger ribonükleik asit'in (mRNA) salınımı, yağ dokusunun da dahil olduğu tiroid dışı dokularda gösterilmiştir (100). Farelerde yapılan bir çalışmada kalsitonin mRNA salınımında nonseptik hamsterler baskın iken, septik olanlarda karaciğer, böbrek, pankreas ve bağırsak gibi tiroid dışı organlarda baskın olduğu izlenmiştir (101). Sağlıklı bireylerde tiroid dışı dokularda Calc-1 geninin transkripsiyonu ve kalsitonin prekürsörlerinin salınımı inhibe olurken septik durumlarda inhibasyon azalır. IL-1,

insan yağ doku hücrelerinde kalsitonin mRNA ve prokalsitonin için etkili bir uyarandır (102).

Yapılan bir çalışmada gönüllü insanlara enjekte edilen Echerichia Coli toksini sonrasında 1-3 saat içinde ateş, üşüme, titreme ve kas ağrıları şikayetleri başlamış. 3 saat sonra TNF- α ve IL-6 piki gelişmiştir. 4. saatte prokalsitonin salınımı başlayıp ve 6. saatte en yüksek düzeye ulaşmış, 8-24. saatler arasında ise plato yapmıştır. Prokalsitonin düzeyi 2-3 günden daha uzun sürede normale dönmüştür. CRP artışı ise 12-24. saatte yükselmeye başlayıp 20. ve 72. Saatlerde plato yapmış ve 3-7 gün yüksek seyretmiştir (103).

Normal durumlarda tüm prokalsitoninler parçalanıp dolaşıma salınmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde prokalsitonin düzeyi 0.1 ng/ml dir. Kalsitonin yarı ömrü 10 dakika iken prokalsitoninin 22-35 saattir. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında son proteolitik basamak inhibe olur ve prokalsitonin ile fragmanları dolaşıma salınır. Prokalsitonin düzeyi bakteriyel sepsis dışında lokalize bakteriyel enfeksiyon, nonbakteriyel sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu (SIRS), operasyon, güneş çarpması, kardiyojenik şok, fungal ve parazitik enfeksiyonlarda yükseklikler gösterilmiştir. Prokalsitoninin yüksek konsantrasyonu (10 ng/ml ve/veya üzeri) sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda ve travmayı izleyen multiple organ yetmezliği durumunda gözlenir. Prokalsitonin düzeyi 2 ve 10 ng/ml arasında iken sepsisi düşündür, 0.5-2 ng/ml arasındaki yüksekliği sepsis dışından diğer nedenler de yapabilir. Sepsis olduğu durumlarda prokalsitonin düzeyleri 0,5 ng/ml altında olması çok muhtemel değildir, bu seviyeler lokalize enfeksiyonla uyumlu olabilir. Sepsis durumunda prokalsitoninin fizyolojik rolü henüz bilinmemektedir (104).

CRP ve SAA inflamasyonda kanda artan akut faz proteindir. CRP, ESH ve SAA gibi inflamatuvar markerlerin çoğu nonspesifik markerlardır. Prokalsitonin ise sepsis, multiple organ yetmezliği, şiddetli enfeksiyonun yol açtığı SIRS, güneş çarpması durumunda yükselirken; malignite, otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar ve travma durumunda yükselmemektedir (105-110). CRP düzeyleri septik odağın ortadan kaldırılmasından, sistemik enfeksiyonun gerilemesinden ve hastanın kliniğinin düzelmesinden birkaç gün sonrasına kadar yüksek kalmaya devam eder. CRP nin aksine prokalsitonin sadece ciddi ve yaşamı tehdit eden

sistemik inflamatuvar durumlarda artar. Septik odağın ortadan kaldırılmasından hemen sonra CRP den daha hızlı şekilde düşer (107).

2.13. Ü-NAG

Ü-NAG, 130-140 bin dalton molekül ağırlığına sahip olup, idrarla atılan glikolitik enzimdir. Özellikle böbrek proksimal tübül hücrelerindeki lizozomlarda yüksek miktarda bulunur. Ph ve sıcaklıktan etkilenmez, üriner atılımı stabildir. Yüksek molekül ağırlığı nedeniyle glomerülden filtre edilmez. Bu nedenle idrar konsantrasyonunun artması proksimal tübül hasarı veya lizozomların bütünlüğünün kaybolduğunu gösterir. Proksimal tübüllerde yer alan endositoz/egzositoz transport sistemi normal bireylerde lizozomal enzimlerin çok düşük miktarda atılımına neden olur. Endositoz/egzositoz transport sistemi birbirine eşit ve zıt yönlü gerçekleşen enerji bağımlı bir mekanizma ile gerçekleşir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak bu sistem kolaylıkla tahrip olur ve böylece lizozomal enzim olan NAG fazla miktarda idrarla atılır (111, 112).

NAG'ın çeşitli izoenzimleri mevcuttur. NAG-A asidik, NAG-B bazik formudur. I1 ve I2 izorformu ise ara formları olup az miktarlarda bulunur. Sağlıklı kişilerin idrarında baskın olarak A izoformu bulunur. İdrar NAG A/NAG B, 4/1 ile 10/1 arasındadır. İdrarda ara formlar bulunmaz. Renal tubüler ve intertisyel hasar durumunda idrar NAG aktivitesi artar. Bu artış özellikle B formundadır. Ara formlarında idrar ile artışı olur ama %5'i geçmez. Glomerüler membranı etkileyen durumda ise genellikle idrar A izoenzim artışı olur (111).

NAG pH, ısı ve endojen inhibitörlerden (askorbik asit ve üre gibi) etkilenmez. İdrar örneklerinin uzun süre saklanılmasına dayanıklıdır ve spot idrarda ölçülebilir. Sağlıklı insanın idrarında çok düşük düzeyde bulunur. Volüm veya zamana bağlı idrarla enzim atılımındaki değişkenliği önlemek amacıyla idrar NAG düzeyi ile idrar kreatin düzeyi oranı alınmalıdır (111).

Böbrek hastalıklarının teşhisi ve böbrek hasarının ortaya çıkarılması amacıyla idrar enzimlerinin ölçümü klinik kullanım alanına sahiptir. Böbrekler tarafından idrara bir çok enzim salınmasına rağmen bu enzimlerin bir çoğu stabil olmadığından sınırlı kullanım alanlarına sahiptir. Bu enzimlerden NAG böbrek hastalıklarının ve hasarının ortaya çıkarılması amacıyla çok geniş kullanım alanına sahiptir. İdrar

enzimleri hücre hasarı, özellikle de etkilenen bölgenin yeri hakkında bilgi sahibi olmamıza yardımcı olurken, hastalığın tipi hakkında bilgi vermez. NAG bu sayede böbrek hasarının erken dönemde taranması ve hastalığın ilerlemesinin takibinde non-invaziv bir test olması yönüyle önemlidir. Proksimal tübüllerde lokalize olması nedeniyle bu bölgenin fonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, nefrotik sendrom, inflamasyon, üriner enfeksiyon, nefrokalsinoz, hiperkalsiüri, nefrotoksik ilaçlar (valproat, aminoglikozid gib), vezikoüreteral reflü, Henöch Schönlein vaskülit, sistemik lupus eritematoz, hipoksi, preeklampsi ve gebeliğin indüklediği hipertansiyona bağlı renal hasarın çok sensitif ve güvenilir göstergesidir (111, 113-117). Renal transplante hastalarda rejeksiyonun erken tespitinde faydalı olabilir.

Akkus ve ark.'nın (118) yapmış olduğu bir çalışmada yeni tanı alan AAA hastalarının idrar NAG düzeyinin, kolşisin tedavisi alan hastalara göre belirgin olarak yüksek olduğu izlenilmiştir. Yeni tanı alan hastalarda 3 ay kolşisin tedavisi sonrası Ü-NAG düzeyinin belirgin azaldığı izlenilmiştir. Ü-NAG düzeyi AAA atakları sonrasında arttığı, atak geriledikten sonra azaldığı izlenilmiştir. AAA-amiloidoz olan hastalarda diğer AAA gruplarına göre Ü-NAG düzeyi belirgin olarak yüksek izlenilmiştir. Ü-NAG düzeyi, AAA ataklarının diğer peritonit yapan nedenlerden ayırımı yanında, AAA hastalarının böbrek fonksiyonlarının izlenmesinde kullanılabilecek basit, ucuz ve kolay bir parametre olması nedeniyle rutin olarak kullanılabileceği önerilmiştir.

2.14. Akut Apendisit

Apendiks, sağ krista iliaka anterior süperior ile göbek arasında 1/3 alt kısımda yer almaktadır. Burası Mc Burney noktası olarak bilinir ve 1889 da tanımlanmıştır. Akut Apendisit acil operasyon gerektiren durum olup çok yaygın görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık 250 bin apendektomi yapılır. Her yaşta görülebilirse de 2. ve 3. dekatta sıktır. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha çok görülür. Kadınlarda üriner yol patolojilerinin yüksek oranda görülmesinden dolayı negatif apendektomi erkeklere göre 2 kat fazla görülür. Tüm yaşamları boyunca apendektomi riski kadınlarda %25, erkeklerde %12.5'dir (119, 120).

Apendisitinin %85 kadar nedeni apendiks lümeninin tıkanması olup %15 kadarının sebebi bilinmemektedir. Apendiks sekresyonlarının drenajının önlenmesi durumunda apendikte konjesyon olur ve sonrasında apandisit gelişir. Apendiks orifisinin tıkanmasının 2 mekanizması vardır. Bunlar lenfoid dokunun proliferasyonu ve fekalit varlığıdır. Gençlerde obstruksiyon daha sık görülürken yaşlı kişilerde lenfoid doku oluşumu daha sıktır. Apendiks lümeni tıkanıldıktan sonra konjesyon ve distansiyon ile intraluminal basıncın artmasına yol açarak bakteriel translokasyona neden olur. Konjesyon kısa süreli önemli transmural iskemiye sonrasında da apendikte nekroz ve perforasyona neden olacaktır. Konjesyon süresi uzadığı durumlarda apendiks absesi ve flegmon oluşabilir. Apendisitinin diğer bilinen nedenleri apendiks arterinin mekanik torsiyonu, safra taşları ve askaristir (121).

Apendisit tanısı detaylı anemnez ve fizik muayeneye dayanır. Klinik olarak periumbilikal bölgeden başlayıp sonrasında sağ alt kadranda lokalize olan karın ağrısını iştahsızlık izler. Daha sonra bulantı ve kusma şikayetleri de eklenir. Bu klasik bulgular hastaların sadece %50-60'ında görülür (120). Hastaneye getiren semptomların çeşitliliği nedeniyle tanı zor konulur. Yaşlı hastalar da belli belirsiz bir karın ağrısı olabildiği gibi karın ağrısı olmayabilir. Yaşla birlikte kanser, divertikülit gibi durumlarda risk artışı nedeniyle 72 saate kadar tanı gecikebilir (119).

Fizik muayenede ılımlı taşikardi, düşük düzeyde ateş (37,8), azalmış bağırsak sesleri ve sağ alt kadranda (Mc Burney noktası) palpasyonla hassasiyet izlenir. İnflamasyonun perforasyona ilerlemesi genellikle 24-36 saat alır. Rijit karın olması apendiks perforasyonunu düşündürür. Laboratuvar bulgusu olarak ılımlı lökositoz ve sola kayma mevcuttur. Tanının geciktiği durumda inflamatuvar sürecin uzamasına bağlı olarak lökositozda belirgin artış olur. Ultrasonografi (USG) ve BT de tanıda kullanılır (119).

Akut apandisit tedavisi için cerrahi ve cerrahi dışı tedavi mevcuttur. Cerrahi dışı tedavide uzun süre antibiyotik tedavisi kullanılır. Antibiyotik kullanılarak tedavi edilenlerin yaklaşık %40'ı cerrahi tedaviye gerekliliği duymaktadır. Lokalize apsesi, apendiks perforasyonu olan hastalar, antibiyotik tedavi ve perkutanöz drenaj ile başarılı tedavi edildikten 6 ile 12 hafta sonra apendektomi yapılır (119).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Romatoloji, Genel Cerrahi ve Acil Kliniklerinde 16/04/2009 ve 01/04/2010 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Tez projesi için gerekli olan ‘etik kurul onayı’ SDÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’ndan alınmıştır. Ayrıca hastalara araştırma hakkında ayrıntılı bilgilendirilmiş ve çalışmayı kabul edenlerden ‘bilgilendirme ve onay imzaları’ alınmıştır.

3.1.Hasta Grupları

Çalışmaya SDÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları-Romatoloji polikliniğinde tanı almış ve düzenli aralıklarla izlenmekte olan 18 ile 45 yaş arasında AAA hastaları alındı. Hastalarımızın tümünde tanı Tell-Hashomer kriterleri esas alınarak konulmuştu. Belirtilen kriterlerden 2 majör veya 1 majör, 2 minör bulgu tanı için yeterli kabul edildi. Ayrıca, AAA tanısını desteklemek amacıyla mutasyonlar bakıldı.

Akut atak tanısı için kriter olarak klinik, fizik muayene ve akut faz proteinleri esas alındı. Akut faz proteini olarak ESH, CRP ve lökosit değerleri bakıldı.

AAA atak veya atak dışı dönemde olan 53 hasta (25 kişi akut atak, 26 kişi de atak dışı) çalışmaya alındı.

AAA Hastalarının Araştırmaya Alınma Kriterleri

- Tell-Hashomer kriterleri esas alınarak tanı konulan AAA hastaları
- 18-45 yaş arasında olma
- Kolşisin 1,5 mg/gün tedavi alma
- Kolşisin dozunu en son 12 saat içinde almış olması

AAA Hastalarının Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Hipertansiyon
- Diyabetes Mellitus
- Aterosklerotik Vasküler Hastalık
- Malignite
- Amiloidoz

- Aktif İnfeksiyöz Hastalıklar
- İnflamatuvar Hastalıklar (AAA dışında)
- Gebelik
- Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)
- İlaç kullanımını olması (kolşisin dışında)

Çalışmaya diğer bir grup olarak Acil Servise karın ağrısı ile başvuran Genel Cerrahi tarafından akut apandisit tanısı ile opere edilip ve operasyon sonrası tanının patolojik olarak desteklendiği, 18-45 yaş arasında 18 akut apandisitli hasta alındı. Bunlardan 2'si perfore apandisit, 1'i ise beraberinde pnömoni olması nedeniyle dışlandı. 15 akut apandisitli hasta çalışmaya alındı.

Akut Apandisit Hastalarının Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- AAA hastalarının dahil edilmeme kriterlerine ilave olarak perfore apandisitli hastalar

Kontrol grubu olarak herhangi bir hastalık, gebelik ve ilaç kullanımını olmayan 18-45 yaş arası sağlıklı 20 kişi alındı.

Çalışmada başlıca 4 grup oluşturuldu.

1. Grup: AAA tanısı olan ve aktif atak dönemindeki hastalar
2. Grup: AAA tanısı olan ve inaktif dönemdeki hastalar
3. Grup: Akut apandisit hastaları
4. Grup: Sağlıklı kontrol grubu

3.2. Örneklerin Alınması ve Saklanması

Biyokimya numune tüpüne alınan 3 cc'lik venöz kan örnekleri 30 dakika içinde 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılarak eppendorf tüplerine konuldu. 2 cc idrar alınarak eppendorf tüplerine konuldu. Serum ve idrarlar -80 °C'lik derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.3. Biyokimyasal Analizler

Tam kan düzeyleri, Bekman Coulter LH 70 analyser cihazında flowsitometri yöntemi ile çalışıldı. Serum kreatin düzeyleri Olympus AU 2700 otoanalizör cihazı ile spektrofotometrik yöntem ile bakıldı. ESH, Tehermane cihazında Westergren yöntemi ile bakıldı. CRP değerleri Delta Seac Radım aleti ile nefelometrik yöntem ile bakıldı.

Serum prokalsitonin düzeyleri, ELECSYS 2010 cihazında Elecsys BRAHMS PCT kiti (Roche Diagnostics GmbH D-68298 Mannheim, Germany) kullanılarak Elektrokemiluminesansimmünassay (ECLIA) yöntemi ile çalışıldı. SAA düzeyleri, ELISA yöntemiyle İnvitrogen Human SAA kiti (Caarillo, USA) kullanılarak çalışıldı. Ü-NAG düzeyleri, Olympus AU 2700 otoanalizör cihazında N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) Assay kiti (Bio Quant, 6330 Nancy Ridge Drive Suite 103 San Diego, CA 92121) kullanılarak çalışıldı. Ü-NAG sonuçları ölçülen NAG değerleri idrar kreatinini ile oranlayarak NAG indeksi hesaplandı. Değerlendirmeler NAG indeksi üzerinden yapıldı.

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmanın analizi bilgisayar ortamında SPSS 15.0 istatistik programında yapıldı. Tüm parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak dağılımın normal yada anormal olup olmadığı belirlendi.

Normal dağılım gösteren ölçüm verileri (yaş) aritmetik ortalama \pm standart hata şeklinde gösterildi. Gruplar arası farklılaşmanın öneminin tespiti için ANOVA testi kullanıldı.

Dağılımı normal olmayan veriler medyan (çeyrekler arası aralık (IQR): %25-75) şeklinde gösterildi. Gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskal-Wallis testinde anlamlı fark bulunanların ikili grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. Önemlilik düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

AAA atak ve akut apandisit ayırımında her bir parametre için hem en sensitif hem de en spesifik cut-off değeri ROC-curve analizi ile saptandı. Bu cut-off değerlerine göre akut apandisit grubu için tekli ve 2'li, 3'lü kominasyonlarına göre sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer (NPD) ve pozitif prediktif (PPD) değerleri hesaplandı.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya kolşisin tedavisi alan AAA atak döneminde olan 25 hasta alındı. Dokuzu (%36) erkek, 16'sı (%64) kadındı. Yaş ortalaması $29,3 \pm 9,03$ yıl idi. AAA atak dışı döneminde 26 hasta alındı. On'u (%38,5) erkek, 16'sı (%61,5) kadındı. Yaş ortalaması $30,6 \pm 7,69$ yıl idi. Onbeş akut apandisit hastası alındı. 6'sı (%40) erkek, 9'u (%60) kadındı. Yaş ortalaması $28,5 \pm 5,59$ yıl idi. Kontrol grubu olarak sağlıklı 20 kişi alındı. On'u (%50) erkek, 10'u (%50) kadındı. Yaş ortalaması $28,1 \pm 4,8$ yıl idi. Gruplar arasında yaş dağılımları açısından fark yoktu ($p:0,650$).

Tablo 5. Gruplar arasında yaş dağılımları

Gruplar	Yaş (yıl)
1. AAA atak	$29,3 \pm 9,03$
2. AAA atak dışı	$30,6 \pm 7,69$
3. Akut apandisit	$28,5 \pm 5,59$
4. Sağlıklı Kontrol	$28,1 \pm 4,8$
P (ANOVA)	0,650

Veriler, ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

AAA atak hastalarının 8'inde (%32) homozigot mutasyon, 5'inde (%20) heterozigot tekli mutasyon, 5'inde (%20) heterozigot çiftli mutasyon tespit edildi. Üç (%12) hastada mutasyon tespit edilmedi, 4'ünde (%16) ise mutasyon analizi yapılmadı. Tüm AAA atak hastalarının 7'sinde (%28) M694V homozigot mutasyonu tespit edildi.

AAA atak dışı dönemdeki hastaların 5'inde (%19,2) homozigot mutasyon, 10'unda (%38,5) heterozigot tekli mutasyon, 6'sında (%23,1) heterozigot çiftli mutasyon tespit edildi. Beş (%19,2) hastada ise mutasyon analizi yapılmadı. Tüm AAA atak dışı dönemdeki hastaların 5'inde (%19,2) M694V homozigot mutasyonu tespit edildi.

M694V homozigot mutasyonu taşıyan AAA hastalarında diğer AAA hastalarına göre ESH, CRP, lökosit, prokalsitonin, Ü-NAG, SAA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. (sırasıyla, $p=0,148$, $p=0,195$, $p=0,171$, $p=0,768$ ve $p=0,558$)

4.2. Prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

Serum prokalsitonin düzeyi akut apandisit grubunda, AAA atak, AAA atak dışı ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla, $p=0,013$, $p < 0,001$ ve $p < 0,001$). AAA atak grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek satandı ($p= 0,036$). AAA atak ve atak dışı gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,265$).

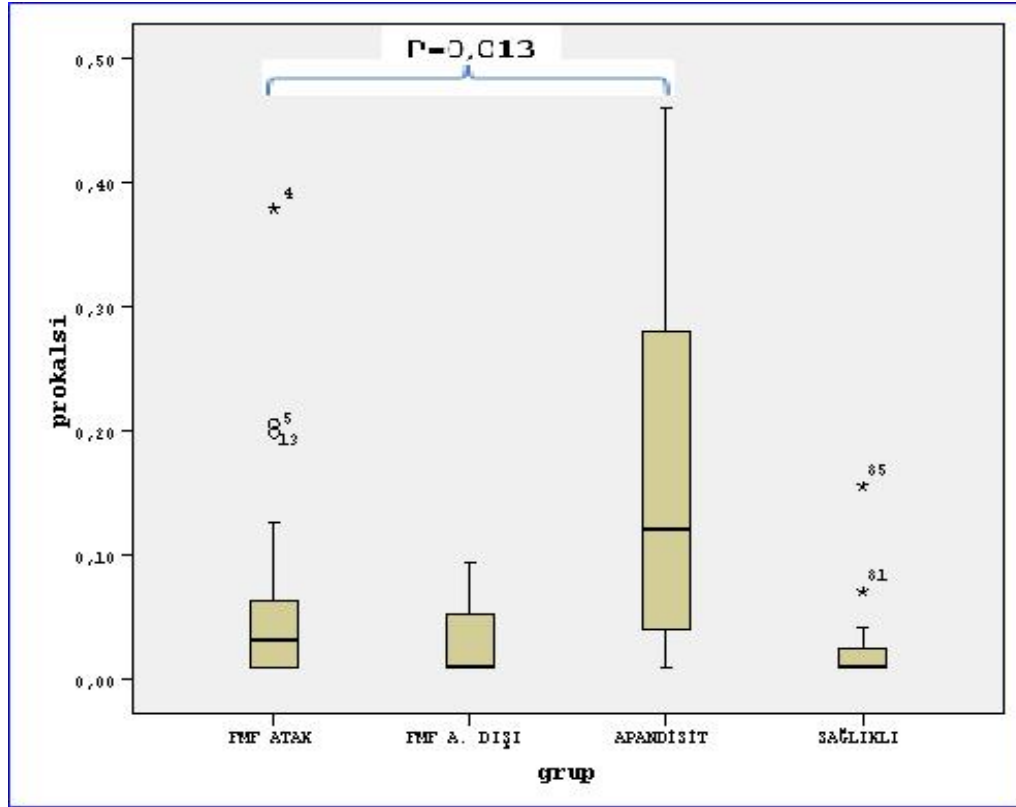
Prokalsitonin düzeyi 0,12 ng/ml üzerinde olan akut apandisit grubunda 8 hasta, AAA atak grubunda ise 3 hasta saptandı.

Pefore apandisit nedeniyle çalışmadan çıkardığımız 2 hastanın prokalsitonin düzeyleri 5,55 ve 2,48 ng/ml olarak saptandı.

Tablo 6. Serum prokalsitonin düzeyleri

Gruplar	Prokalsitonin (ng/ml) Median (IQR)
1. AAA atak	0,032 (0,01-0,075)
2. AAA atak dışı	0,01 (0,01-0,055)
3. Akut apandisit	0,122 (0,029-0,303)
4. Sağlıklı Kontrol	0,01 (0,01-0,027)
P(Kruskall-Wallis test)	<0,001
P (Mann-Whitney U test)	1-2= 0,265 1-3= 0,013 1-4= 0,036 2-3= <0,001 2-4= 0,297 3-4= <0,001

Veriler, median (IQR) olarak verilmiştir.



Şekil 1. Grupların Prokalsitonin düzeyleri (median)

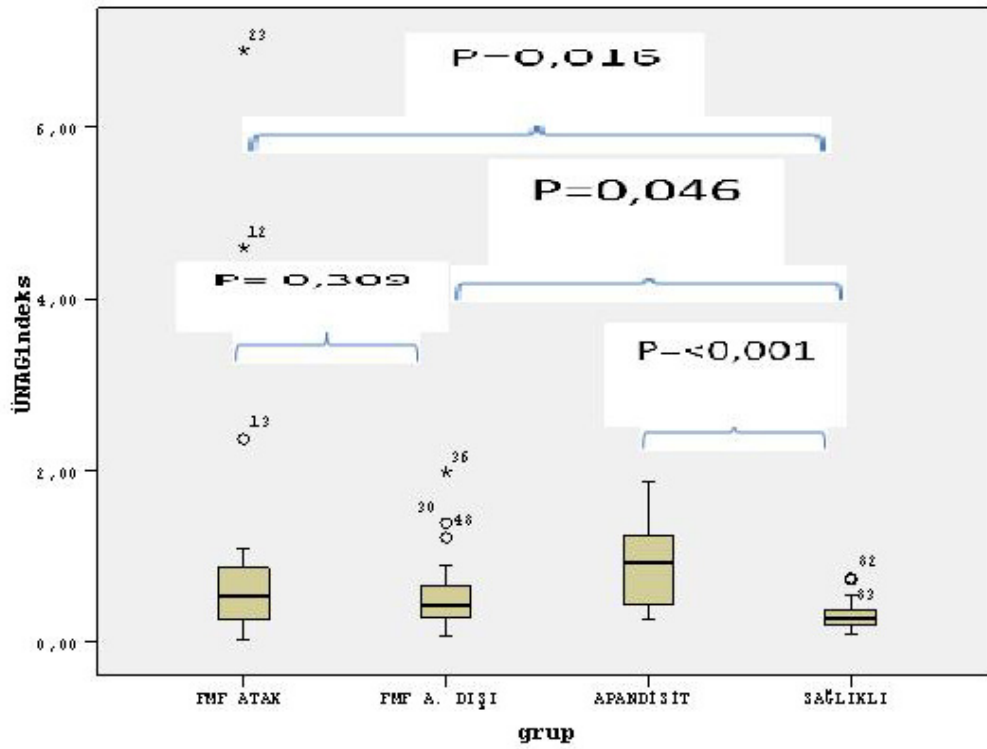
4.3. Ü-NAG değerlerinin karşılaştırılması

Ü-NAG düzeyi, akut apandisit ile AAA atak grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,28$). Ü-NAG düzeyi akut apandisit, AAA atak ve atak dışı gruplarında, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla, $p<0,001$, $p= 0,016$ ve $p= 0,046$). AAA atak ve atak dışı gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,309$).

Tablo 7. Grupların Ü-NAG düzeyleri

Gruplar	Ü-NAG (IU/mmolCr) Median (IQR)
1. AAA atak	0,53 (0,26-0,91)
2. AAA atak dışı	0,42 (0,26-0,70)
3. Akut apandisit	0,5 (0,40-1,27)
4. Sağlıklı Kontrol	0,28 (0,19-0,39)
P(Kruskall-Wallis test)	0,004
P (Mann-Whitney U test)	1-2= 0,309 1-3= 0,28 1-4= 0,016 2-3= 0,067 2-4= 0,046 3-4= <0,001

Veriler, median (IQR) olarak verilmiştir.

**Şekil 2.** Grupların Ü-NAG düzeyleri (median)

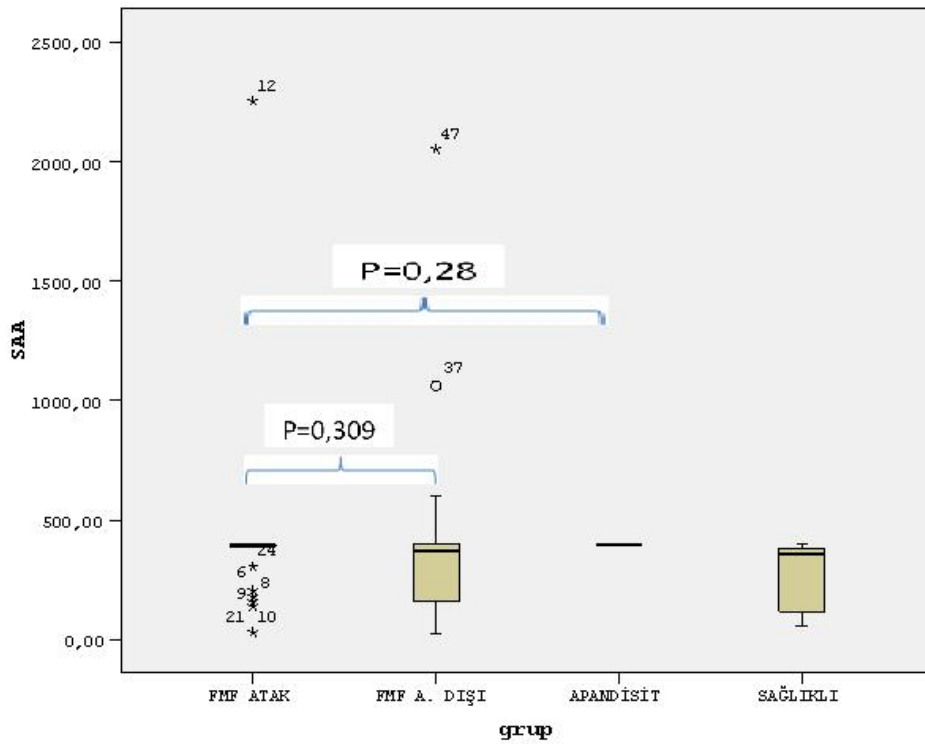
4.4. SAA değerlerinin karşılaştırılması

Serum SAA düzeyinde akut apandisit ile AAA atak grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,280$). Serum SAA düzeyi akut apandisit ve AAA atak gruplarında, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$ ve $p=0,006$). AAA atak ve atak dışı gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,309$).

Tablo 8. Serum SAA düzeyleri

Gruplar	SAA (ng/ml) Median (IQR)
1. AAA atak	395,877 (30,69-2253,4)
2. AAA atak dışı	369,493 (27,29-2052,41)
3. Akut apandisit	397,484 (392,51-400,14)
4. Sağlıklı Kontrol	365,867 (56,82-398,78)
P(Kruskall-Wallis test)	0,003
P (Mann-Whitney U test)	1-2= 0,309 1-3= 0,280 1-4= 0,006 2-3= 0,121 2-4= 0,147 3-4= <0,001

Veriler, median (IQR) olarak verilmiştir.



Şekil 3. Grupların SAA düzeyleri (median)

4.5. Akut faz reaktanları ve lökosit değerlerinin karşılaştırılması

ESH düzeyi açısından akut apandisit ve AAA atak grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,267$). AAA atak, AAA atak dışı ve akut apandisit grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,001$ ve $p<0,001$). AAA atak grubunda, atak dışı gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,007$).

CRP düzeyi açısından akut apandisit ve AAA atak grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,912$). AAA atak, AAA atak dışı ve akut apandisit grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,001$ ve $p<0,001$). AAA atak ile akut apandisit gruplarında AAA atak dışı gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Lökosit düzeyi, akut apandisit grubunda, AAA atak, AAA atak dışı ve sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). AAA atak grubunda, atak dışı grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,02$). AAA atak dışı ile sağlıklı kontrol grupları arasında önemli fark saptanmadı ($p=0,34$).

Tablo 9. Serum ESH, CRP ve Lökosit düzeyleri

Gruplar	ESH Median (IQR)	CRP Median (IQR)	Lökosit Median (IQR)
1. AAA atak	40 (12-70,5)	88 (20,5-160)	10000 (7500-12700)
2. AAA atak dışı	13,5 (7-19,25)	3,195 (3,02-8,05)	7450 (7075-8725)
3. Akut apandisit	15 (12-35)	65,5 (17,2-188)	15900 (14800-21000)
4. Sağlıklı Kontrol	6 (3-9)	2.22 (2,22-3,134)	8100 (7250-9200)
P (Kruskall-Wallis test)	<0,001	<0.001	<0.001
P (Mann-Whitney u test)	1-2: 0,007 1-3: 0,267 1-4: <0,001 2-3: 0,183 2-4: 0,001 3-4: <0,001	1-2: <0,001 1-4: <0,001 1-3: 0,912 2-3: <0,001 2-4: 0,001 3-4: <0,001	1-2: 0,02 1-3: <0,001 1-4: 0.03 2-3: <0,001 2-4: 0,34 3-4: <0,001

Veriler, median (IQR) olarak verilmiştir.

4.6. Akut apandisit tansısı için en sensitif ve en spesifik cut-off değerleri

Prokalsitonin için cut-off değeri 0,099, sensitivite %60, spesifite %87, NPD %77, PPD %69 olarak hesaplandı.

Lökosit için cut-off değeri 14000, sensitivite %86,7, spesifite %88, PPD %81,2, NPD %91,6 olarak hesaplandı.

ESH için cut-off değeri 18, sensitivite %64, spesifite %60, NPD %50, PPD %32 olarak hesaplandı.

SAA için cut-off değeri 395,26, sensitivite %80, spesifite %56, NPD %78,5, PPD %46 olarak hesaplandı.

CRP için cut-off değeri 49,25, sensitivite %73, spesifite %44, NPD %73,3, PPD %73,2 olarak hesaplandı.

Ü-NAG için cut-off değeri 0,0301, sensitivite %93,3, spesifite %46, NPD %75, PPD %42,8 olarak hesaplandı.

Prokalsitonin ve lökosit birlikte bakıldığında sensitivite %53, spesifite %96, PPD %88,8, NPD %77,4 olarak hesaplandı.

Prokalsitonin, lökosit ve CRP birlikte bakıldığında sensitivite %53, spesifite %96, PPD %88,8, NPD %77,4 olarak hesaplandı.

Prokalsitonin, lökosit ve SAA birlikte bakıldığında sensitivite %46,6, spesifite %96, PPD %87,5, NPD %75 olarak hesaplandı.

Prokalsitonin ve SAA birlikte bakıldığında sensitivite %53, spesifite %92, PPD %80, NPD %76,6 olarak hesaplandı.

Lökosit ve SAA birlikte bakıldığında sensitivite %73,3, spesifite %92, PPD %84,6, NPD %85,1 olarak hesaplandı.

Lökosit ve Ü-NAG birlikte bakıldığında sensitivite %73,3, spesifite %96, PPD %91,6, NPD %85 olarak hesaplandı.

Prokalsitonin ve Ü-NAG birlikte bakıldığında sensitivite %40, spesifite %88, PPD %66,6, NPD %70,9 olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

AAA'de ani başlayan ve birkaç gün içinde kendini sınırlayan ateş ve serozit atakları görülür. AAA ataklarında sık görülen yüksek ateş ve karın ağrısı semptomları akut apandisit başta olmak üzere akut karın tablosuyla da karışabilir (3). Bu nedenle AAA hastalarında tanı konulmadan önce gereksiz abdominal operasyonlar sık yapılmaktadır. Türk AAA çalışma grubunun 2005 yılında yapmış olduğu bir çalışmada Türkiye'de AAA tanısında gecikme ortalama 6,9 yıl bulunmuş olup bu dönemde en sık yapılan gereksiz operasyon apendektomi olarak (%19) tespit edilmiştir (4). Berkun ve ark.'nın yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise apendektomi oranı %16 olarak tespit edilmiştir (122). Lidar ve ark.'nın 2008 yılında yaptığı çalışmada apendektomi oranı %40 tespit edilmiş ve apendektomi yapılanların %80'inde akut apandisit tespit edilmemiştir (123). Kaşifoğlu ve ark. AAA hastalarında apendektomi oranını %29,1 ve tanı öncesi dönemde apendektomiye ise %26,6 olarak tespit etmiştir (124).

Apandisit, operasyona neden olan akut karın ağrılarının en sık nedenidir. Yaşam boyu apandisit riski %6 ile %7'dir (125). Akut apandisit tanısı dikkatli anamnez ve fizik muayene ile konulur. Ultrasonografik değerlendirme bazı vakalarda yeterli bilgi vermeyebilir. Tanıda gecikme olması da kötü sonuçlara yol açabilir (124). AAA hastalarında Yanlış akut apandisit tanısını önleyebilmek amacıyla bu iki kliniği ayırt ettirebilecek bir marker henüz klinik kullanımda bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda AAA'e bağlı karın ağrısı ataklarının, cerrahi akut batından ayırımının yapılmasını hedefledik. Bu amaçla daha önce karın ağrısı atağı olanlara nazaran akut apandisitte belirgin arttığı bulunan prokalsitonin ile AAA hastalarında atak ve atak dışı dönemde arttığı bildirilen SAA ve üriner NAG enzimini diğer akut faz reaktanları ile birlikte karşılaştırdık.

Bazı otörler AAA hastalarının elektif apendektomi gerekliliğini savunurlar (8). Fakat operasyon atakları agreve edebileceği gibi karın içi adezyonlara da neden olabilir. Bu adezyonlara bağlı gelişen ileus ve subileus nedeniyle de ek bir operasyona ihtiyaç duyulabilir. Bundan dolayı elektif apendektomi AAA hastaları için gerekli bir operasyon değildir (124).

AAA akut atakları sırasında CRP, ESH, SAA, lökosit, ferritin, fibrinojen gibi akut faz reaktanların yükseldiği birçok çalışmada gösterilmiştir (5). Korkmaz ve ark. tarafından 2002'de yapılan bir çalışmada AAA ataklarının hepsinde CRP değerlerinin belirgin yükseldiği, ESH %80, fibrinojen %63 ve lökosit %50 vakada arttığı gözlenmiştir (126). Ama AAA atak ve akut batın hastalarında akut faz reaktanlarının karşılaştırıldığı sadece bir çalışma vardır. Kısacık ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada AAA atak ve akut apandisit hastalarında CRP, ESH, lökosit ve prokalsitonin değerleri karşılaştırılmıştır. ESH değerleri AAA atak hastalarında, lökosit sayısı ve prokalsitonin değerlerini ise akut apandisit hastalarında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Akut apandisit ve AAA atak ayırımında prokalsitonin için en sensitif ve en spesifik cut-off değeri olarak 0,12 ng/ml saptamışlardır. Bu değere göre akut apandisit grubu için sensitivite %71,4, spesifite %100, PPD %100, NPD %78,4 olarak saptamışlardır (127). Bizim yaptığımız çalışmada AAA atak ile akut apandisit grubu arasında ESH ve CRP açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,267$ ve $p=0,912$). Ancak akut apandisit grubunda AAA atak gurubuna göre lökosit sayısı ve prokalsitonin değerleri anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla, $p= <0,001$ ve $p=0,013$). Prokalsitonin için en sensitif ve en spesifik cut-off değerini 0,099 saptadık. Bu değere göre akut apandisit grubu için sensitivite %60, spesifite %87, NPD %77, PPD %69 olarak saptadık. Prokalsitonin ve lökosit birlikte değerlendirildiğinde sensitivite % 53' düşerken, spesifitenin %96'a yükseldiği saptandı. Bu sonuçtan yola çıkarak prokalsitonin ve lökosit birlikte değerlendirildiğinde, bu iki değerın kolşisin tedavisi alan AAA atak hastalarında akut apandisit olmadığını göstermede daha değerli olabileceğini düşündük. Prokalsitonin ve lökosit ile birlikte SAA veya CRP'nin üçünün birlikte değerlendirmeye alınmasının ek bir fayda sağlamadığı saptandı (sırasıyla, sensitivite %53, spesifite %96 ve sensitivite %46,6, spesifite %96).

Kafetzis ve ark.'nın yaptığı çalışmada prokalsitonin düzeyi ile akut apandisit şiddeti arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Çalışmaya alınan 64 perfore apandisit hastasından 60'ında prokalsitonin değerini 0,5 ng/ml üzerinde saptadıkları halde, 64 perfore olmayan akut apandisitli hastadan sadece 4 tanesinin prokalsitonin değerini 0,5 ng/ml üzerinde saptamışlardır (128). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada perfore akut apandisitli hastaların prokalsitonin düzeyi diğer akut apandisit hastalarına göre

belirgin yüksek izlendi. Perfore apandisit nedeniyle dışladığımız hastaların prokalsitonin değerleri 5,55 ve 2,48 ng/ml'idi. Bu sonuçlardan yola çıkarak akut apandisit ve AAA atak hastalarının ayırımında prokalsitoninin değerli bir marker olabileceği kanısına vardık. Prokalsitonin düzeyinin yüksekliği ile perfore apandisit arasında ilişki olabileceğini düşündük.

SAA ile ilgili Rau tarafından 2000'de yapılan bir çalışmada akut apandisit ve akut pankreatitli hastalarda kronik pankreatit, pankreas kanseri ve sağlıklı kontrol grubuna göre SAA değerleri daha yüksek olarak izlenmiştir. Sonuç olarak SAA'nın inflamatuvar karın hastalıklarında hızlı ve nonspesifik olarak yükseldiği kanısına varmışlardır (129). Berkun ve ark.'larının AAA'li hastalarda yaptığı çalışmada ataksız dönemde de SAA düzeyi yüksek izlenmiş (atak durumunda bu artış daha belirgin). Bu hastalara kolşisin tedavisi verildikten sonra ise SAA düzeyinin azaldığını saptamışlar (97). Düzova ve ark.'ının 2003'de yaptığı bir çalışmada homozigot ve ikili heterozigot mutasyonlu AAA hastalarında tekli heterozigot mutasyonlu hastalara göre SAA düzeyleri yüksek izlenmiş, kolşisin tedavisi sonrasında ise SAA düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda SAA'nın subklinik inflamasyonun iyi bir markeri olduğu ve ilaç düzeyinin ayarlanmasında kullanılabileceği görüşüne varılmıştır (98). Yalçinkaya ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada AAA atak ile akut infeksiyon hastaları arasında SAA açısından anlamlı bir fark izlenmemiş (130). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer olarak akut apandisit ve AAA atak grupları arasında SAA düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,112$).

Romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastaları ile yapılan çalışmalarda da aktivasyon dönemlerinde SAA düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (131, 132) Bizim çalışmamızda ise AAA atak ile atak dışı hastaları arasında ve AAA atak dışı ile sağlıklı kontrol grubu arasında SAA açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,309$, $p=0,147$). AAA atağı sırasında ve atak dışı dönemdeki AAA hastalarında SAA düzeylerinin benzer çıkmasını, çalışmaya alınan tüm AAA hastalarının kolşisin tedavisi almasına bağlı olabileceğini düşündük.

AAA'nin nedeni 16. kromozom üzerinde yer alan MEFV mutasyonlarıdır. En çok görülen 5 mutasyon; M694V, M680I, M694I, E148Q ve V726A olup Türk populasyonunda en sık görüleni M694V mutasyonudur (13, 38). Bizim çalışmaya

alınan AAA hastalarının %30,9'unda M694V homozigot mutasyonu tespit edildi. M694V homozigot mutasyonu, AAA atak hastalarının %32'inde izlenirken AAA atak dışı hastaların %19,2'sinde izlendi. AAA atak grubunda M694V homozigot mutasyonunun daha sık görülmesi nedeniyle bu mutasyonun atak sıklığında bir etkisi olabileceği düşünüldü. AAA hastalarından M694V homozigot mutasyonu olanlar ve diğer mutasyonlu hastalar arasında ESH, CRP, lökosit, prokalsitonin, Ü-NAG, SAA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,148$, $p=0,195$, $p=0,171$, $p=0,768$ ve $p=0,558$). Mutasyon tipi ile bu değerler arasında bir ilişki olmadığı görüşüne vardık.

AAA'nın en önemli ve prognozu en çok etkileyen komplikasyonu amiloidoz olup son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyen progresif nefropati ile karakterizedir. M694V mutasyonu gösterenlerde amiloidoz daha sıklıkla görülmektedir. AAA'nın erken dönemde tedavisinin başlanması önemlidir. Kolşisin tedavisi ile amiloidoz gelişimi azalmaktadır (36, 59). Amiloidoza bağlı böbrek hasarı gelişen hastalarda olay önce glomerüler düzeyde sonra ise tübüllerde meydana gelmektedir. Amiloidozun gelişimi sırasındaki tubuler hasarın bir göstergesi olabileceğini düşündüğümüz Ü-NAG, böbrek proksimal tübül lizoziminde yer alan bir enzimdir. Proksimal tübül hasarlanmasını gösterir. Akkuş ve ark'nın 2002'de yaptığı bir çalışmada kolşisin kullanmayan AAA hastalarında kolşisin kullananlara göre Ü-NAG düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Kolşisin tedavisi sonrası ise Ü-NAG düzeyinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. AAA atak dönemindeki hastalarda da atak dışı dönemdeki hastalara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (38). Bizim çalışmamızda kolşisin kullanan AAA atak ve akut apandisit grupları arasında Ü-NAG düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,28$). Bu sonuçtan yola çıkarak AAA atak ve akut apandisit ayırıcı tanısında Ü-NAG'ın tek başına bakılmasının katkısı olmadığını düşündük. İlginç olarak lökositle birlikte Ü-NAG veya SAA iki parametre birlikte değerlendirildiğinde bunların akut apandisit hastalarının ayırımı için daha değerli olduğu saptandı (sırasıyla; sensitivite %73,3, spesifite %96 ve sensitivite %73,3, spesifite %92). Ü-NAG'ın lökosit ile birlikte değerlendirilmesinin ayırıcı tanı için daha değerli olacağı kanısına vardık. AAA atak ve atak dışı grupları arasında da Ü-NAG düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit etmedik ($p=0,309$). Tüm AAA hastalarının yeterli sayılabilecek bir kolşisin tedavisi

alıyor olmasının bunda etkili olabileceğini düşündük. Ü-NAG düzeyi hem AAA atak hem de AAA atak dışı gruplarında sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, $p=0,016$ ve $p=0,046$). Bu sonuçlar bize AAA'lı hastaların böbrek proksimal tübüllerinde bir etkilenme olduğunu düşündürmektedir. Akut apandisit grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre Ü-NAG düzeyi anlamlı olarak yüksek izlendi. Bu da akut infeksiyon durumunda böbrek proksimal tübüllerinde geçici bir hasarlanma mı oluyor sorusunu düşündürdü.

6. SONUÇ

Kolşisin tedavisi alan AAA hastalarında peritonit atağı ile yeni gelişebilecek akut apandisit ayırımında prokalsitonin düzeyleri yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir. Prokalsitonin ve lökosit yüksekliği birlikte değerlendirilerek akut apandisit tanısının daha kolay konabileceğini düşünmekteyiz.

Lökosit ile birlikte SAA veya Ü-NAG'ın ikili olarak değerlendirilmesi ve belirlenen cut-off değerlerinin üzerinde olması, kolşisin kullanan AAA atak hastalarındaki akut apandisit tanısında yardımcı bir parametre olarak düşünülebilir.

AAA'li hastaların atak dışı dönemde de Ü-NAG düzeylerinin sağlıklı gruba göre yüksek seyretmesi bu hastaların böbreklerinde proksimal tübül hasarının bulunduğunu düşürmektedir.

ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarındaki Akut Peritonit Ataklarının Ayırıcı Tanısında Serum Amiloid A, Prokalsitonin ve İdrar N-Asetil Glukozaminidaz' ın Rolü

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile seyreden ailesel ve inflamatuvar bir hastalıktır. AAA'nin karın ağrısı atağının akut apandisit gibi diğer akut karın ağrısı yapan nedenlerden ayırt edilmesi önemlidir.

Bu çalışmada kolşisin tedavisi alan AAA hastalarındaki peritonit atağı ile yeni gelişebilecek akut apandisit ayırımında SAA, serum prokalsitonin ve Ü-NAG'ın rolünü araştırdık. Çalışmaya 25 AAA atak, 26 AAA atak dışı, 15 akut apandisit hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubu alındı. Her bir grupta ESH, lökosit, CRP, prokalsitonin, SAA ve Ü-NAG değerleri çalışıldı. Verilerin analizi sonucunda akut apandisit grubunda AAA atak grubuna göre prokalsitonin ve lökosit düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,013$ ve $p<0,001$, sırasıyla). Her bir parametrenin akut apandisit için hem en sensitif hem de en spesifik cut-off değeri hesaplandı. Prokalsitonin için cut-off değeri 0,099, sensitivite %60, spesifite %87, lökosit için cut-off değeri 14000, sensitivite %86,7 spesifite %88,6 bulundu. Prokalsitonin ve lökosit birlikte bakıldığında sensitivite %53, spesifite %96 bulundu. SAA ve Ü-NAG düzeyi açısından akut apandisit ve AAA atak grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,280$). SAA için cut-off değeri 395,26, Ü-NAG için cut-off değeri 0,03 olarak hesaplandı. Lökosit ve SAA birlikte bakıldığında sensitivite %73,3, spesifite %92, lökosit ve Ü-NAG birlikte bakıldığında sensitivite %73,3, spesifite %91,6 olarak hesaplandı.

Sonuç olarak, kolşisin tedavisi alan AAA hastalarında peritonit atağı ile akut apandisit ayırımında yüksek serum prokalsitonini yardımcı parametre olarak kullanılabilir. Beraberinde lökositözün olması akut apandisit tanısını kolaylaştırabilir. Lökositöz ile birlikte SAA veya Ü-NAG düzeylerine bakılması da ayırıcı tanıda faydalı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Prokalsitonin, Serum Amiloid A, İdrar N-Asetil Glukozaminidaz, Ailesel Akdeniz Ateşi, Akut Apandisit

SUMMARY

The Function of Serum Amyloid A, Procalcitonin and Urinary N Acetyl-beta D Glucosaminidase in Differential Diagnosis of Acute Abdominal Attacks of Familial Mediterranean Fever Patients from Those of Peritonitis Caused by Acute Appendicitis

Familial Mediterranean fever (FMF) is an hereditary and inflammatory disease characterized by self-limited recurrent attacks of fever and serositis. Differentiating the abdominal pain of FMF patients from other acute abdominal pain reasons such as acute appendicitis is important.

In this study we searched the function of serum amyloid A (SAA), serum procalcitonin (PCT) and urinary N acetyl-beta D glucosaminidase (u-NAG) in differential diagnosis of acute abdominal attacks of FMF patients from those of peritonitis caused by acute appendicitis. 25 FMF patients with acute abdominal attack, 26 FMF patients without attack, 15 patients with acute appendicitis and 20 healthy control subjects were enrolled. In each group, ESR, leukocyte count, serum CRP, PCT and u-NAG values were assessed. The analyses of all data revealed significantly high PCT and leukocyte counts in acute appendicitis patients when compared to FMF patients during acute attack ($p=0,013$ and $p<0,001$, respectively). The most sensitive and specific cut-off values were calculated for every parameter. Cut-off value for PCT was 0.099ng/ml. It has 60% sensitivity and %87 specificity. Cut-off value for leukocyte was 14.000/mm³. It has 86.7% sensitivity, 88.6% specificity. If PCT and leukocyte results assessed together, the sensitivity was found 53%, specificity was found 96%. No significant difference was found in SAA and u-NAG levels in comparison between acute appendicitis and FMF attack patients. Cut-off value for SAA was 399.25 ng/ml and for u-NAG was 0.03 IU/mmolCr. If leukocyte and SAA levels assessed together, analyses revealed 73.3% sensitivity and 92% specificity. If leukocyte and u-NAG levels assessed together it revealed 73.3% sensitivity and 91.6% specificity.

In conclusion, high serum procalcitonin may be a helpful parameter in differentiating the FMF patients with acute appendicitis from FMF patients with acute abdominal attack receiving colchicine. The coexistence of leukocytosis may be helpful in the diagnosis of acute appendicitis. The detection of SAA and u-NAG in addition to leukocytosis may also be helpful in differential diagnosis.

Key Words: Procalcitonin, Serum Amyloid A, Urinary N Acetyl-beta D Glucosaminidase, Familial Mediterranean fever, Acute Appendicitis

KAYNAKLAR

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967 Aug;43(2):227-53.
2. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1998 Feb 28;351(9103):659-64.
3. 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 (Baltimore).* 1998 Jul;77(4):268-97.
4. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005 Jan;84(1):1-11.
5. Ozel AM, Demirturk L, Yazgan Y, Avsar K, Gunay A, Gurbuz AK, et al. Familial Mediterranean fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Dig Liver Dis.* 2000 Aug-Sep;32(6):504-9.
6. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell.* 1997 Aug 22;90(4):797-807.
7. Althausen TL, Deamer WC, Kerr WJ. The False "Acute Abdomen": Ii. Henoch's Purpura and Abdominal Allergy. *Ann Surg.* 1937 Aug;106(2):242-51.
8. Reissman P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E. Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever. *World J Surg.* 1994 Jan-Feb;18(1):139-41; discussion 41-2.
9. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006 Apr;26(6):489-96.
10. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Gastroenterology.* 1949 Feb;12(2):234-47.
11. Majeed HA, El-Shanti H, Al-Khateeb MS, Rabaiha ZA. Genotype/phenotype correlations in Arab patients with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2002 Jun;31(6):371-6.
12. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet.* 2001 Jul;9(7):553-5.
13. Ureten K, Gonulalan G, Akbal E, Gunes F, Akyurek O, Ozbek M, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int.* 2009 Jul 30.
14. Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Eliakim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). *Am J Med Sci.* 1981 Jan-Feb;281(1):15-8.
15. Bar-Eli M, Wilson L, Peters RS, Schwabe AD, Territo MC. Microtubules in PMNs from patients with familial Mediterranean fever. *Am J Med Sci.* 1982 Sep-Oct;284(2):2-7.
16. Bar-Eli M, Territo MC, Peters RS, Schwabe AD. A neutrophil lysozyme leak in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Hematol.* 1981 Dec;11(4):387-95.

17. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz MI, Taslipinar A, Akinci SB, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-alpha level in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol*. 2003 May;22(2):99-101.
18. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1999 Sep;26(9):1983-6.
19. Ayesh SK, Azar Y, Barghouti, II, Ruedi JM, Babior BM, Matzner Y. Purification and characterization of a C5a-inactivating enzyme from human peritoneal fluid. *Blood*. 1995 Jun 15;85(12):3503-9.
20. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1984 Aug 2;311(5):287-90.
21. Henry J, Ribouchon MT, Offer C, Pontarotti P. B30.2-like domain proteins: a growing family. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Jun 9;235(1):162-5.
22. Vernet C, Boretto J, Mattei MG, Takahashi M, Jack LJ, Mather IH, et al. Evolutionary study of multigenic families mapping close to the human MHC class I region. *J Mol Evol*. 1993 Dec;37(6):600-12.
23. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell*. 2003 Mar;11(3):591-604.
24. Dode C, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattani D, Dervichian M, Goossens M, et al. Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*. 2000 Jun 5;92(4):241-6.
25. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1996 Dec;26(3):612-27.
26. Zissin R, Rathaus V, Gayer G, Shapiro-Feinberg M, Hertz M. CT findings in patients with familial Mediterranean fever during an acute abdominal attack. *Br J Radiol*. 2003 Jan;76(901):22-5.
27. Majeed HA, Rawashdeh M. The clinical patterns of arthritis in children with familial Mediterranean fever. *QJM*. 1997 Jan;90(1):37-43.
28. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1974 Nov;53(6):453-62.
29. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shanin N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil*. 1977 May;16(2):102-6.
30. Salai M, Langevitz P, Blankstein A, Zemmer D, Chechick A, Pras M, et al. Total hip replacement in familial Mediterranean fever. *Bull Hosp Jt Dis*. 1993 Spring;53(1):25-8.
31. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1992 Dec;22(3):139-50.
32. Besbas N, Ozdemir S, Saatci I, Bakkaloglu A, Ozen S, Saatci U. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: an unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr*. 1999 Jul-Sep;41(3):387-90.
33. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM*. 1997 Oct;90(10):643-7.
34. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1994 Sep;21(9):1708-9.

35. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet.* 1999 Apr;7(3):287-92.
36. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid.* 1999 Mar;6(1):1-6.
37. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet.* 2000 Nov;67(5):1136-43.
38. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2000 Jul;27(7):1703-7.
39. Booth DR, Gillmore JD, Booth SE, Pepys MB, Hawkins PN. Pypin/marenostrin mutations in familial Mediterranean fever. *QJM.* 1998 Sep;91(9):603-6.
40. Tekin M, Yalcinkaya F, Cakar N, Akar N, Misirlioglu M, Tastan H, et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet.* 2000 Jun;57(6):430-4.
41. Yalcinkaya F, Akar N, Misirlioglu M. Familial Mediterranean fever--amyloidosis and the Val726Ala mutation. *N Engl J Med.* 1998 Apr 2;338(14):993-4.
42. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, Tumer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Jan;39(1):67-72.
43. Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, Balci B, Besbas N, Topaloglu R, et al. Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial mediterranean fever in the Turkish population. *J Rheumatol.* 2004 Jun;31(6):1139-42.
44. Touitou I, Picot MC, Domingo C, Notarnicola C, Cattan D, Demaille J, et al. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2001 Jan;44(1):163-9.
45. Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schonlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1982 Jan;25(1):42-7.
46. 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. *J Rheumatol.* 1989 Apr;16(4):536-9.
47. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum.* 2001 Feb;30(4):281-7.
48. Akar S, Goktay Y, Akinci B, Tekis D, Biberoglu K, Birlik M, et al. A case of familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa complicated by spontaneous perirenal and subcapsular hepatic hemorrhage requiring multiple arterial embolizations. *Rheumatol Int.* 2005 Jan;25(1):60-4.
49. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2000 Apr;29(5):286-95.

50. Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quéllec AL, Picco P, et al. MEFV mutations in Behcet's disease. *Hum Mutat.* 2000 Sep;16(3):271-2.
51. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr.* 2003 Nov;143(5):658-61.
52. Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E, Duzova A, Balci B, Topaloglu R, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol.* 2003 Sep;30(9):2014-8.
53. Konstantopoulos K, Kanta A, Tzoulianos M, Dimou S, Sotsiou F, Politou M, et al. Familial Mediterranean fever phenotype II in Greece. *Isr Med Assoc J.* 2001 Nov;3(11):862-3.
54. Melikoglu M, Ozdogan H, Korkmaz C, Kasapcopur O, Arisoy N, Akkus S, et al. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2000 Nov;59(11):910-3.
55. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, Pras M, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1999 Apr;26(4):890-7.
56. Frensdorff A, Sohar E, Heller H. Plasma fibrinogen in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med.* 1961 Sep;55:448-55.
57. Moutereau S, Narwa R, Matheron C, Vongmany N, Simon E, Goossens M. An improved electronic microarray-based diagnostic assay for identification of MEFV mutations. *Hum Mutat.* 2004 Jun;23(6):621-8.
58. Delague V, Kriegshauser G, Oberkanins C, Megarbane A. Reverse hybridization vs. DNA sequencing in the molecular diagnosis of Familial Mediterranean fever. *Genet Test.* 2004 Spring;8(1):65-8.
59. 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 Rheum.* 1994 Dec;37(12):1804-11.
60. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1879-85.
61. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000 Sep;14(3):477-98.
62. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001 Dec 13;345(24):1748-57.
63. 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 Nov;29(3):301-5.
64. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999 Apr 2;97(1):133-44.
65. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh HH, et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet.* 2001 Aug;69(2):301-14.

66. Dode C, Andre M, Bienvenu T, Hausfater P, Pecheux C, Bienvenu J, et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):2181-8.
67. Aganna E, Hammond L, Hawkins PN, Aldea A, McKee SA, van Amstel HK, et al. Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. *Arthritis Rheum.* 2003 Sep;48(9):2632-44.
68. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore).* 2002 Sep;81(5):349-68.
69. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore).* 1994 May;73(3):133-44.
70. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet.* 1999 Jun;22(2):178-81.
71. Muckle TJ, Wellsm. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med.* 1962 Apr;31:235-48.
72. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;66:57-68.
73. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr.* 1999 Jul;135(1):98-101.
74. Simon A, van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean fever--a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005 Apr;19(2):199-213.
75. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001 Jul;9(7):473-83.
76. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum.* 1998 Aug;28(1):48-59.
77. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Feb;33(4):273-82.
78. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ozturk MA. The efficacy of interferon-alpha in a patient with resistant familial Mediterranean fever complicated by polyarteritis nodosa. *Intern Med.* 2004 Jul;43(7):612-4.
79. Lidar M, Kedem R, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol.* 2003 Dec;30(12):2620-3.
80. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol.* 1997 Sep;36(9):1005-8.

81. 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 Jul-Aug;22(4 Suppl 34):S37-40.
82. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Jul-Aug;20(4 Suppl 26):S43-4.
83. Drenth JP, Vonk AG, Simon A, Powell R, van der Meer JW. Limited efficacy of thalidomide in the treatment of febrile attacks of the hyper-IgD and periodic fever syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Sep;298(3):1221-6.
84. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med*. 1991 Mar 1;173(3):699-703.
85. Milledge J, Shaw PJ, Mansour A, Williamson S, Bennetts B, Roscioli T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation: cure for familial Mediterranean fever. *Blood*. 2002 Aug 1;100(3):774-7.
86. Keven K, Sengul S, Kutlay S, Ekmekci Y, Anadol E, Nergizoglu G, et al. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2004 Nov;36(9):2632-4.
87. Altiparmak MR, Pamuk ON, Ataman R, Serdengecti K. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in familial Mediterranean fever amyloidosis patients with end-stage renal failure: a single-centre experience from Turkey. *Nephron Clin Pract*. 2004;98(4):c119-23.
88. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet*. 1989 Oct;34(2):168-72.
89. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem J*. 1998 Sep 15;334 (Pt 3):489-503.
90. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Grady NP. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol*. 1999 Jul;19(4):203-14.
91. Upragarin N, Landman WJ, Gaastra W, Gruys E. Extrahepatic production of acute phase serum amyloid A. *Histol Histopathol*. 2005 Oct;20(4):1295-307.
92. Glojnaric I, Casl MT, Simic D, Lukac J. Serum amyloid A protein (SAA) in colorectal carcinoma. *Clin Chem Lab Med*. 2001 Feb;39(2):129-33.
93. Miwata H, Yamada T, Okada M, Kudo T, Kimura H, Morishima T. Serum amyloid A protein in acute viral infections. *Arch Dis Child*. 1993 Feb;68(2):210-4.
94. Casl MT, Bulatovic G, Orlic P, Sabljari-Matovinovic M. The diagnostic capacity of serum amyloid A protein for early recognition of kidney allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 1995 Oct;10(10):1901-4.
95. Cocco E, Bellone S, El-Sahwi K, Cargnelutti M, Casagrande F, Buza N, et al. Serum amyloid A (SAA): a novel biomarker for uterine serous papillary cancer. *Br J Cancer*. 2009 Jul 21;101(2):335-41.
96. Benson MD, Cohen AS. Serum amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic, and neoplastic diseases. *Arthritis Rheum*. 1979 Jan;22(1):36-42.

97. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, et al. A single testing of serum amyloid a levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Dec;37(3):182-8.
98. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Jul-Aug;21(4):509-14.
99. Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology*. 2007 Aug;39(4):383-90.
100. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49 Suppl 1:S57-61.
101. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):396-404.
102. Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nylen ES, Muller B, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine in interactions in sepsis. *Shock*. 1999 Oct;12(4):268-73.
103. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*. 1998 Aug;24(8):888-9.
104. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med*. 2000 Sep;26(9):1193-200.
105. Brunkhorst R, Eberhardt OK, Haubitz M, Brunkhorst FM. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med*. 2000 Mar;26 Suppl 2:S199-201.
106. Hausfater P, Hurtado M, Pease S, Juillien G, Lvovschi VE, Salehabadi S, et al. Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke? *Intensive Care Med*. 2008 Aug;34(8):1377-83.
107. Shimetani N, Shimetani K, Mori M. Clinical evaluation of the measurement of serum procalcitonin: comparative study of procalcitonin and serum amyloid A protein in patients with high and low concentrations of serum C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64(5):469-74.
108. Quintana G, Medina YF, Rojas C, Fernandez A, Restrepo JF, Rondon F, et al. The use of procalcitonin determinations in evaluation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2008 Jun;14(3):138-42.
109. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infections. *Intensive Care Med*. 2000 Mar;26 Suppl 2:S178-81.
110. Ge QG, Yin CH, Wen Y, Lu JQ, Wang YB. [Clinical study of relationship between serum procalcitonin and severity of multiple organ dysfunction syndrome]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2005 Dec;17(12):729-31.
111. Skalova S. The diagnostic role of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2005;48(2):75-80.
112. Kavukcu S, Soylu A, Turkmen M. The clinical value of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase levels in childhood age group. *Acta Med Okayama*. 2002 Feb;56(1):7-11.

113. Erdener D, Aksu K, Bicer I, Doganavsargil E, Kutay FZ. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) in lupus nephritis and rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal.* 2005;19(4):172-6.
114. Oba K, Igari Y, Matsumura N, Watanabe K, Inuzuka Y, Ajiro Y, et al. Effect of control of blood glucose on urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in elderly type 2 diabetes mellitus. *J Nippon Med Sch.* 2000 Apr;67(2):143-5.
115. Semczuk-Sikora A, Sikora P, Semczuk M. [Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in women with preeclampsia]. *Ginekol Pol.* 2000 Mar;71(3):141-5.
116. Semczuk-Sikora A, Sikora P, Biadun U, Semczuk M. [Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) excretion in women with pregnancy complicated with hypertension]. *Ginekol Pol.* 2003 Oct;74(10):1269-75.
117. Sikora P, Glatz S, Beck BB, Stapenhorst L, Zajaczkowska M, Hesse A, et al. Urinary NAG in children with urolithiasis, nephrocalcinosis, or risk of urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2003 Oct;18(10):996-9.
118. Akkus S, Caliskan S, Kasapcopur O. Tubular functions in familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr.* 2002 Oct-Dec;44(4):317-20.
119. Shelton T, McKinlay R, Schwartz RW. Acute appendicitis: current diagnosis and treatment. *Curr Surg.* 2003 Sep-Oct;60(5):502-5.
120. Birnbaum BA, Wilson SR. Appendicitis at the millennium. *Radiology.* 2000 May;215(2):337-48.
121. Carr NJ. The pathology of acute appendicitis. *Ann Diagn Pathol.* 2000 Feb;4(1):46-58.
122. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever--are they more frequent? *Semin Arthritis Rheum.* 2007 Apr;36(5):316-21.
123. Lidar M, Doron A, Kedem R, Yosepovich A, Langevitz P, Livneh A. Appendectomy in familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Jul-Aug;26(4):568-73.
124. Kasifoglu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med.* 2009;48(7):523-6.
125. Prystowsky JB, Pugh CM, Nagle AP. Current problems in surgery. Appendicitis. *Curr Probl Surg.* 2005 Oct;42(10):688-742.
126. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jan;61(1):79-81.
127. Kisacik B, Kalyoncu U, Erol MF, Karadag O, Yildiz M, Akdogan A, et al. Accurate diagnosis of acute abdomen in FMF and acute appendicitis patients: how can we use procalcitonin? *Clin Rheumatol.* 2007 Dec;26(12):2059-62.
128. Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaidis P, Sklavos M, Maktabi M, Spyridis G, et al. Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 Jul;24(7):484-7.
129. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grunert A, Beger HG. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. *Crit Care Med.* 2000 Mar;28(3):736-42.
130. Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B, Tutar E, Guriz H, Elhan AH, et al. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study. *Rheumatol Int.* 2007 Apr;27(6):517-22.

131. Chambers RE, MacFarlane DG, Whicher JT, Dieppe PA. Serum amyloid-A protein concentration in rheumatoid arthritis and its role in monitoring disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1983 Dec;42(6):665-7.
132. Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum amyloid a as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J.* 2007 Apr 30;48(2):218-24.