

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİRENÇLİ OLAN VE OLMAYAN AİLESEL AKDENİZ
ATEŞİ HASTALARINDA SPECKLE TRACKİNG
EKOKARDİYOĞRAFI İLE MİYOKARDİYAL
DİSFONKSİYONUN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Uğur ÖZKERİM**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Servet AKAR
Uzm.Dr.Sercan Gücenmez**

**İZMİR
OCAK-2020**

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİRENÇLİ OLAN VE OLMAYAN AİLESEL AKDENİZ
ATEŞİ HASTALARINDA SPECKLE TRACKİNG
EKOKARDİYOĞRAFI İLE MİYOKARDİYAL
DİSFONKSİYONUN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Uğur ÖZKERİM

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Servet AKAR
Uzm.Dr.Sercan Gücenmez

İZMİR
OCAK-2020

TEZ ONAYI

Prof. Dr. Servet AKAR ve Uzm. Dr. Sercan Gücenmez danışmanlığında, Dr. Uğur ÖZKERİM tarafından hazırlanan “DİRENÇLİ OLAN VE OLMAYAN AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SPECKLE TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFİ İLE MİYOKARDİYAL DİSFONKSİYONUN KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı çalışma jürimiz tarafından TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen eğitim sorumlularına ait olduğunu onaylarım.

...../...../.....

DEKAN

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması sırasında elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Uğur ÖZKERİM



TEŞEKKÜR

Tezimin başlangıç aşamasından tamamlanmasına kadar olan tüm süreçte sabrı, tecrübesi ve bilgileri ile desteklerini esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Servet AKAR'a

Tezimin planlanması ve yürütülmesi boyunca her türlü desteği sunan tez danışmanım Uzm. Dr. Sercan GÜCENMEZ'e

Tezimin hazırlanması süresince yardımlarını eksik etmeyen, her daim bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Deniz BAYRAKTAR'a

Yardımlarıyla bu süreçte yanımda olan başta Dr. Elif EDİBOPLU olmak üzere tüm İzmir Kâtip Çelebi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Kliniği doktorlarına,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri ile bana yol gösteren İzmir Kâtip Çelebi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine ve birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi doktorlara,

Hastaların ekokardiyografilerinin yapılması ve sonuçların yorumlanmasında desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Sadık Volkan EMREN ve Doç. Dr. Emre ÖZDEMİR'e

Asistanlık süresince her zaman her günümü güzelleştiren her daim yanımda tüm zorlukları aşmam için bana güç veren değerli dostlarım Dr. Büşra SÜNBÜL ve Dr. Gönül Hazal YANMAZ KOÇ'a

Bugünlere gelmemde büyük emeği ve desteği olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, babam ve tez süresince desteğiyle yanımda olan ablam Dr. Duygu ÖZKERİM'e teşekkür ederim.

Dr. Uğur ÖZKERİM

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Ailesel Akdeniz Ateşi.....	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji	2
2.1.3 Genetik.....	2
2.1.4 Patogenez.....	3
2.1.5 Klinik Özellikler.....	6
2.1.6 Tanı.....	12
2.1.7 Tedavi.....	15
2.2 Speckle Tracking Ekokardiyografi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
3.1 Araştırmanın Tipi.....	18
3.2 Çalışma Grupları.....	18
3.3 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	18
3.4 Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	18
3.5 İzinler	19
3.6 Olgu Rapor Formu ve Ölçekler	19
3.7 Ekokardiyografik Çalışma	19
3.7.1 Speckle Tracking Ekokardiyografi (Benek İzleme Ekokardiyografisi).....	21
3.8 Veri Analiz Yöntemi.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇLAR.....	33
7. ÖZET.....	34
8. ABSTRACT.....	35

9. KAYNAKLAR.....	36
10. EK-1 Hasta Kayıt Formu.....	43
11.EK-2 AAA için Uluslararası Şiddet Skorlaması Formu (ISSF).....	46



KISALTMALAR DİZİNİ

A: Atrial Doluş

AA: Amiloid A

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi

AF: Atriyal Fibrilasyon

CRP: C-reaktif Protein

DMARD: Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar

DT: Deselerasyon Zamanı

E: Erken Diyastolik Akım

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EMG: Elektromiyografi

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GLS: Global Boyuna Gerilme

GCS: Global Çevresel Gerilme

IgG: İmmünglobulin G

IL-1 β : İnterlökin 1 Beta

IVS: İnter Ventriküler Septum

kDa: Kilodalton

LA: Sol Atrium

LV: Sol Ventrikül

LVD: Sol Ventrikül Diyastol

LVEDV: Sol Ventrikül Sonu Diyastol Volümü

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

LVESEV: Sol Ventrikül Sonu Sistolik Volüm

NF- $\kappa\beta$: Nükleer Faktör Kappa Beta

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç

PW: Arka Duvar

SLE: Sistemik Lupus Eritematozis

ST: Speckle Tracking

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Pirin Moleküler Yapısı	5
---------------------------------------	---



TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Tell- Hashomer AAA Tanı Kriterleri	13
Tablo 2. Livneh ve Ark. Tarafından Önerilen AAA Tanı Kriterleri.....	14
Tablo 3. Grupların Cinsiyet ve Yaş Açısından Karşılaştırılması	22
Tablo 4. Hasta Gruplarının Laboratuvar Sonuçları	22
Tablo 5. Hastalarının Demografik Verilerinin Dağılımı.....	23
Tablo 6. AAA hastalarının klinik şikayetlerinin dirençli ve dirençli olmayan hastalar arasında dağılımı	24
Tablo 7. AAA hastalarının genetik mutasyonları	25
Tablo 8. AAA hastalarının Eşlik Eden komorbidite durumları.....	26
Tablo 9. Tüm AAA'lı hastalar ve Sağlıklı Kontrollerin Ekokardiyografi Sonuçlarının Karşılaştırılması	27
Tablo 10. Dirençli olmayan AAA hastaları, Dirençli AAA Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Ekokardiyografi Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	28

1. GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir otoinflamatuvar hastalıktır (1).

Ailesel Akdeniz Ateşi, periton plevra gibi membranları tutmasıyla karakterize olmasına karşın perikardial membranı da tutabilmektedir. Ancak perikardial tutulum AAA hastalarında nadir görülen bir tutulum tipi olarak bildirilmiştir (%0,5) (2).

AAA hastalarında kardiyak tutulum ile ilgili vaka raporları 1950'lerden itibaren bildirilmesine rağmen, ilk kapsamlı çalışma 30 AAA hastasının ekokardiyografi ile incelenmesi sonucu sekizinde perikardiyal hastalığın gösterilmesi ile yapılmıştır (3). Bunun ardından inflamatuvar bir süreçle giden AAA hastalığının kardiyak tutulum yapma ihtimali üzerine çalışmalar devam etmiştir. Sonraki yıllarda, yapılan bir çalışmada AAA hastalarında ataksız dönemde perikardiyum ve aorta korunsa bile subklinik bir miyokardial tutulum olduğunu bildirilmiştir (4). Başka çalışmalarla bu durum desteklenmiş ve AAA hastalarının düzenli olarak ekokardiyografi ile izlenmesi gerektiğini savunulmaya başlanmıştır (5).

Çalışmalar sonucunda AAA hastalarında subklinik kardiyak tutulumun belirlenmesinde strain ekokardiyografinin diğer ekokardiyografilere göre üstün olduğu bildirilmiştir (5,6).

AAA hastalarında, ataklar sırasında ve ataksız geçen dönem de perikardiyal membran tutulumu ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen, şiddetli hastalığı olan veya kolşisine direnci olan hastaların diğer hastalara göre durumunu gösteren yeterli çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada daha önce diğer ekokardiyografik yöntemlere göre daha hassas olduğu belirtilen speckle tracking strain ekokardiyografi kullanılarak miyokardiyal fonksiyon, kolşisine dirençli hastalığı olan veya amiloidoz gelişmiş AAA hastalarında gözden geçirilecek ve aralarında herhangi olası bir fark olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ailesel Akdeniz Ateşi

2.1.1 Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA); otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artralji, peritonit, plörit, erizipel benzeri cilt lezyonları ile karakterize familial otoinflamatuvar sendromlar içerisinde yer alan bir hastalıktır (1).

2.1.2 Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) en çok Türk, Ermeni, Kuzey Afrika, Yahudi ve Arap kökenli bireylerde görülür. İsrail'deki Yahudi nüfusu arasında, taşıyıcı oranı Aşkenazi kökenli olanların sekizde birinde, Kuzey Afrika kökenli olanların altıda birinde, Irak kökenli olanların ise dörtte birinde gözlenmiştir. Ancak, AAA bu etnik gruplarla sınırlı değildir. Yunanistan, İtalya ve hatta Japonya gibi birçok diğer popülasyonda daha düşük bir prevalansta olduğu bildirilmiştir (7,8). AAA'nın Mezopotamya'da 3000 yıldan daha önceden beri var olduğu varsayılmaktadır. Oradan hastalığın Antik Dünya'da Ermenistan ve Türkiye'ye yayıldığı düşünülmektedir (9).

Ülkemizden yapılan çalışmalarda, AAA prevalansı 1/1073 bulunmuştur (10). Türkiye'de AAA prevalansı bölgesel özellik göstermektedir. Türk AAA çalışma grubu, Türkiye'deki AAA hastalarının %70'inin Doğu ve Karadeniz Bölgesi kökenli, %24'ünün İç Anadolu ve düşük bir kısmının Ege Bölgesi kökenli olduğunu rapor etmiştir (11,12).

2.1.3 Genetik

Ailesel Akdeniz Ateşi, herediter periyodik ateş sendromları arasındaki ilk tanımlanmış olan ve en sık görülen hastalıktır. AAA hastalarının çoğunluğu otozomal resesif geçiş göstermektedir. 1997'de MEFV genindeki, 10 ekzondan oluşan ve 16.kromozomunda (16p13.3) bulunan mutasyonların, AAA ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu gen, pirin adı verilen ve 95 kDa ağırlığında bir proteini kodlamaktadır. Pyrin proteini esas olarak apoptoz, iltihaplanma ve sitokinlerin

düzenlenmesinden sorumludur ve esas olarak nötrofiller, eozinofiller, dendritik hücreler ve fibroblastlarda eksprese edilir (13).

Genetik ilişki ilk tanımlandığı zaman sadece birkaç mutasyon tanımlanmıştır. Ardından yapılan çalışmalarda 310'dan fazla dizi değişkeni saptanmış ancak tüm değişkenler bir hastalık fenotipi ile ilişkili olarak görülmemiş ve "belirsiz öneme sahip değişkenler" olarak adlandırılmışlardır. 2012 yılında yapılan çalışmalar sonucu AAA düşünülen kişilerde mümkünse 14 MEFV varyantının test edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bunlar arasında dokuz açıkça patojenik varyant (M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D ve T267I) ve önemi bilinmeyen olarak beş varyant (E148Q, K695R, P369S, F479L ve 215T) olarak kabul edilmektedir. Söz konusu mutasyonlardan E148Q exon 2 de, P369S exon 3 te ve en sık görülen M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S mutasyonlar exon 10 da bulunmaktadır (14).

Türk toplumunda en yaygın mutasyon M694V mutasyonudur (15). AAA'deki klinik değişkenlik kısmen genetik heterojenite ile açıklanabilir. Örneğin çoğu uzman M694V'nin ciddi bir hastalık fenotipi ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda M649V mutasyonu olan hastalarda amiloidoz gelişim riskinin arttığı gösterilmekle beraber, Türk AAA Çalışma Grubu yaptığı çalışmalarda M694V mutasyonu ve amiloidoz arasında ilişki saptanmamıştır (16). Nadir görülen mutasyonlar ise Yunanistan, İtalya gibi hastalığın daha seyrek görüldüğü Avrupa toplumlarında saptanmıştır (17).

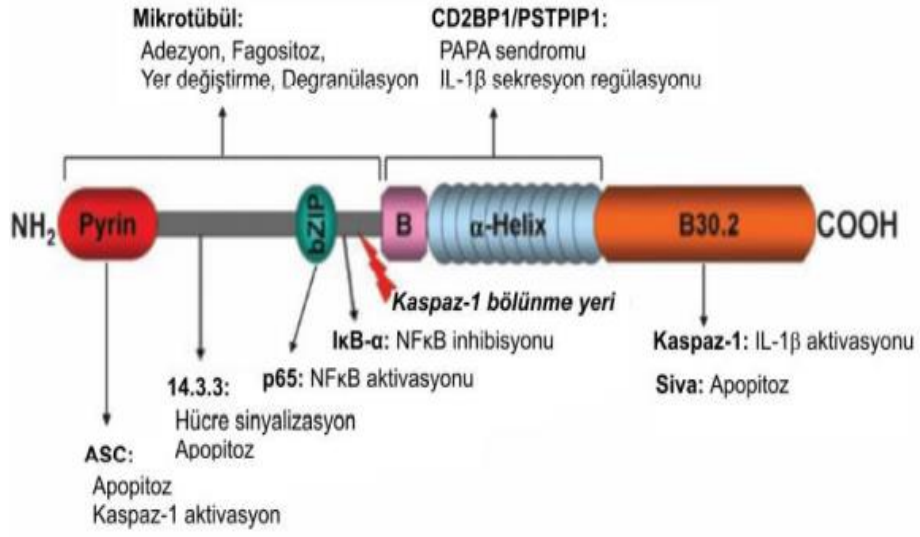
2.1.4 Patogenez

Ailevi Akdeniz ateşinden sorumlu MEFV geni tespit edilmiştir, ancak patogenez çok net olmayıp bu konuda çeşitli hipotezler sunulmuştur. Farklı enfeksiyöz patojenler (ön planda brucella), somatizasyon, normal vücut ısısının düzenlenmesi ile ilgili genetik ya da akkiz patolojiler, lipid metabolizma bozuklukları gibi birçok hipotez öne sürülmüştür. Ancak hiçbiri kanıtlanamamıştır.

Kastner ve arkadaşları, AAA'nin ağır inflamasyonla karakterize bir hastalık oluşu, MEFV geninin yalnızca nötrofillerde eksprese olması ve pirinin hücre çekirdeğine ait olmasından yola çıkarak pirinin fonksiyonunu ve AAA mutasyonlarının etkilerini açıklayıcı bir şema geliştirmişlerdir. Yazarlar, hipotezlerinde; pirinin nötrofil kaynaklı inflamasyonun yine nötrofil düzeyinde baskılamak olduğunu öne sürmüştürler (down regülasyon). Pirin proteinin, nötrofillerin hem proinflamatuvar hem antiinflamatuvar etkilerinde rolü olduğu düşünülmüştür. Atakların dokuya özgün olması bazı hücre dışı ajanların serozal ya da sinovyal membranlara inflamasyonu yönlendirdiği ve pirinin serozal veya sinovyal vasküler yatakları hedef alan bir adhezyon molekülünün ekspresyonuna neden olduğu varsayımında bulunmuşlardır.

Pirin, AAA hastalarında daha önce eksik olduğu gösterilmiş olan C5a/IL- 8 inhibitör faktörünün biyokimyasal tanımına tam uymamakla birlikte, Babior ve Matzner, normal pirinin bu inhibitörün sentezini aktive ettiği hipotezini ortaya atmışlardır. Bu teoride, serozada meydana gelen inflamasyon sonrası açığa çıkan kemotaktik faktörleri inhibe edebilecek yeterli inhibitör olmayışı ve böylece MEFV mutasyonlarının AAA ataklarına yol açtığı öne sürülmüştür. Normal koşullarda önemsiz olan bir proinflamatuvar uyarı, nötrofilleri uyararak C5'ten daha fazla C5a oluşumuna neden olabileceği ve sürekli bir inflamasyon döngüsüne yol açabildiği düşünülmüştür (18).

Patogenezde ileri sürülen hipotezlerden en çok kabul göreni; MEFV geninin kodladığı Pirin/Marenostin proteininin nötrofil aracılıklı inflamasyonu baskılamasında aksama olmasıdır. AAA'da etkilenen genlerdeki mutasyonlar inflamazom denilen multiprotein kompleksinin anormal şekilde çalışmasına neden olur (19). Temel olarak, inflamazomlar, interlökin (IL) -1 β 'nin serbest kalmasına neden olan kaspaz-1 enzimini aktive eder. AAA da dahil olmak üzere otoinflamatuvar hastalıklarda, IL-1 β salımının kontrolsüz olduğuna inanılmaktadır (20).



Şekil 1. Pirin Moleküler Yapısı

Yapısal olarak, pirin proteini yukarıda gösterilen alanlardan oluşur. (Şekil 1). N-terminal ucunda pirin domain (PYD) karboksi ucunda B30.2 bulunur (20). Bu alanların her birinin kendine özgü protein-protein etkileşimleri vardır. Terminal ucundaki PYD alanı bir ölüm bölgesi katına (DDF) sahiptir ve apoptozda rol oynayan bir CARD (ASC) proteini içeren apoptoz ile ilişkili proteinle bağlar oluşturur (21,22). Normal şartlar altında, bu bağ IL-1a üretimini baskılayarak nükleer faktör kappa beta (NF- κ) ve pro-kaspaz-1'i aktive eder. Mutasyona uğramış pirin molekülü teorik olarak baskılayamadığından abartılı inflamatuvar cevap gelişmektedir (21,22). C-terminal ucundaki B30.2 önemli bir alandır ve burada MEFV geninde önemli sayıda mutasyon meydana gelir. Aynı zamanda, bu alan doğrudan CARD (ASC) proteini içeren apoptoz ile ilişkili (speck) benzeri proteinden bağımsız olarak kaspaz-1'e (IL-1 dönüştürücü enzim) bağlanır ve bu enzimi inhibe eder. Bu alandaki mutasyonların fizyolojik kaspaz-1 inhibisyonunu ortadan kaldırdığı ve kontrolsüz IL-1 β salımına neden olduğu düşünülmektedir. Bunun sonucunda uyarılmış olan inflamasyon durdurulamamakta ve ateşle birlikte belirli bölgelerde sınırlı inflamasyon atakları ile karakterize klinik tablo ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (21,22).

2.1.5 Klinik Özellikler

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA); otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artralji, peritonit, plörit, erizipel benzeri cilt lezyonları ile karakterize familial otoinflamatuvar sendromlar içerisinde yer alan bir hastalıktır (1). Semptomların sıklığı ve şiddeti bireysel ve toplumsal farklılıklar gösterebilir. Bazen yüksek ateşle, bazen eşzamanlı olarak birden fazla serozit atağıyla ortaya çıkabilir. Aynı hastalarda bile başlangıç kliniğinde olmayan yakınmalar hastalık seyrinde gözükülebilmektedir. Ataklar genellikle kendiliğinden gelişir ve önceden belirlenmemektedir. Stres, menstruasyon, gebelik ve şiddetli egzersiz ile tetiklendiğini bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Atak sırasında semptomların çoğu en az 12 saat sürmekle beraber 3-4 gün içinde geçer ve ataklar arasındaki süre klinik olarak nispeten semptomsuzdur. Bununla birlikte, artrit ve miyaljinin uzun bir seyri olabilir (23).

AAA hastalarının yaklaşık yarısında prodromal faz denilen semptomların meydana geldiği yerde huzursuzluk, anksiyete, sinirlilik, iştah artışı ve tat değişiklikleri gibi çeşitli anayasal ve fiziksel işaretler, bir atağın başlangıcına eşlik edebilir. Prodromal belirtiler ile atak başlangıcı arasındaki sürenin ortalama 20 saat olduğu bildirilmiştir (24).

Hastalığın başlangıç yaşı, vakaların %90'ında 20 yaşından öncedir ve vakaların %60'ında başlangıçtaki yaş 10 yaşın altındadır. Hastalık başlangıcının 40 yaşından sonra olması ise oldukça nadirdir (23).

Ateş

Yüksek ateş, AAA'nın en önemli belirtisi ve tanıda önemli bulgulardan biridir. Vücut sıcaklığı genellikle 38 °C'nin üzerindedir. Ateş tipik olarak kendiliğinden ortaya çıkar. 72 saat kadar sürebilir. AAA'li vakalarda bazı ataklarda ateş tek bulgu olarak görülebilmekle beraber diğer klinik yakınmalara sıklıkla eşlik eder (26).

Ateş şikayetleri ilk başladığı dönemde enfeksiyon ile karışabilir. Çocuklarda febril nöbetleri tetiklemekle beraber erişkinlerde gereksiz antibiyotik kullanımı, hastane yatışlarına sebep olabilmektedir.

Hastalar klinikte ateş yakınması olmadığını ifade etmese bile evde ateş ölçümleri yapmamaları nedeniyle atlanabileceğini ifade eden görüşlerde de mevcuttur (25).

Peritonit

Peritonun iltihaplanmasından kaynaklanan karın ağrısı, AAA'da en sık görülen klinik şikâyettir. AAA'nın ateşle beraber en sık görülen bulgusu olup hastalarında %90'ında görülür ve %68'inde ilk bulgu olarak karşımıza çıkar. Karın ağrısı herhangi bir bölgede başlayıp tüm karına yayılır (18). Karın ağrısı genellikle 48-72 saate kadar uzayabilmektedir. Hastaların genelinde kabızlık ve gaz çıkışı olmaması gibi semptomlar eşlik etmekle beraber %20 hastada ishal eşlik edebilmektedir (15).

Fizik muayenede hassasiyet, defans ve rebound görülür. Oksültasyonda barsak sesleri azalmış olarak saptanabilmektedir. Bu nedenle akut batını taklit etmektedir (15). Bazı hastalar bu nedenle gereksiz ameliyatlar geçirebilir. Atak sırasında akut batın ön tanısıyla operasyona alınan hastaların peritonunda, hiperemi ve az miktarda nötrofilden zengin eksuda saptanabilmektedir. Bu eksudanın organize olması nedeniyle fibröz adezyonlar oluşarak mekanik ileus oluşumuna neden olabilir. Olguların geçmişinde genellikle steril inflame peritonit dışında negatif olarak sonuçlanmış apendektomi, eksploratis laporatomisi veya laporoskopi bulunur. Nadiren tekrarlayan atakların bir sonucu olarak, bazı hastalarda asit gelişimine yol açabilecek sklerozan peritonit (kapsüllenmiş peritonit) gelişebilir (11,18).

Eklemler Tutulumu

Artralji ve artrit, AAA'nın sık görülen klinik belirtileridir. Artrit hem hastalığın ilk semptomu olarak hem de hastalık seyrinde ortaya çıkabilir. Çocukluk döneminde daha sık gelişir ve görülme sıklığı %70'lere kadar çıkmaktadır. Yaklaşık

%10 hastada hastalığın temel semptomu olabilir (27). Türk AAA çalışma grubu verilerine göre artrit görülme sıklığı %47,4 olarak saptanmıştır. Artrit dışındaki artralji, myalji gibi diğer belirtiler de değerlendirmeye alındığında hastaların %72 sinde kas- iskelet sistemi bulgularının ortaya çıktığı görülmektedir (15). MEFV gen incelemelerinde de M694V homozigot olan hastalarda, diğer mutasyonlara göre daha sık artrit görüldüğü belirtilmiştir (15 ,28).

AAA eklem tutulumu sıklıkla alt ekstremitelerin büyük eklemlerinde monoartiküler (özellikle diz) olarak görülür. Nadiren temporomandibuler, sternoklavikuler ve omuz eklemleri de tutulabilir. Artrit atağın 24-48. saatinde pik yapar ve bir hafta içinde düzelme eğilimindedir (26). Artrite sıklıkla ateş eşlik etmekte birlikte, bazı çalışmalar erizipel benzeri eritemin de vakaların %40'ına eşlik edebileceğini göstermektedir (29).

Sinoviyal sıvının drenaj örneklerinde inflamatuvar bir karakterde sıvı gözlenir. Bu hücre sayıları bazı durumlarda septik artrit ile karıştırılabilecek kadar yüksek seviyelere ulaşabilir. AAA eklem tutulumunda sinoviyal sıvı incelemesinde nötrofil hakimiyeti bulunmakla beraber gram boyama negatif ve kültürde üreme beklenmez (30).

Tekrarlayan artrit ataklarına rağmen eklemlerde erozyon beklenmez (31, 32). AAA hastalarının %5-10'u, bazen hatta yıllarca bile olsa, bir aydan uzun süren uzun süreli artrit atakları yaşayabilir. Uzamış artritte, esas olarak dizler ve daha az oranda kalça eklemleri etkilenir (33). Diz eklemindeki inflamasyon genellikle sekelsiz, büyük sıvı birikimi ile düzelir (33,34). Bununla birlikte, uzun süreli kalça artrit, yıkıcı özellikler gösterebilir. Denemelerde kalça tutulumu olan hastaların yaklaşık %30'unun total kalça protezi ameliyatı gerektirdiği gösterilmiştir (15,35).

Çalışmalar AAA hastalarında sakroiliit insidansının arttığını göstermektedir. Sakroiliitli AAA hastaları değerlendirildiğinde, bu hastalar genellikle HLA-B27 negatif olarak belirlenmiş ve genellikle radyolojik olarak sindefmosit, bambu kamışı gibi ileri derece omurga tutulum bulguları bulunmadığı gösterilmiştir (35,36).

Kas Bulguları

AAA hastalığının seyri sırasında, çeşitli kas semptomları ortaya çıkabilir ve bu hasta serisindeki insidans yaklaşık %20-40'tır (37). Kas semptomları genellikle egzersiz ve uzun süre ayakta kalma ile tetiklenir. İstirahatle 24-48 saatte kendiliğinden geçen ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)'lara yanıt veren yaygın kas ağrısı şeklindedir (38). AAA sırasında çeşitli nedenlerle miyaljiler olabilir. Egzersiz sonrası özellikle çocuklukta ortaya çıkan kas ağrısı, atağa eşlik eden miyaljiler ya da uzamış febril miyaljiler şeklinde kendini gösterebilir. Egzersiz sonrası kas ağrıları özellikle alt ekstremitede görülür. Bunlara ateş veya akut faz cevabı eşlik etmez, ortalama 2-3 gün sürer, şiddetli bir seyir izleyebilir ve genellikle akşam saatlerinde başlar.

Uzamış febril miyalji AAA'nın klinik bulgularının çoğunun aksine 6 haftaya kadar uzayabilir. Özellikle alt ekstremitede görülür. Bazı yazarlar bir ağrının uzamış febril miyalji olduğunu söyleyebilmeleri için en az 5 gün sürmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (39). Uzamış febril miyalji atak öncesi veya sonrasında ortaya çıkabilir ve genellikle ateş eşlik eder. Uzamış febril miyaljide kas enzimleri normal seviyelerdedir ve kas biyopsisinde ve EMG'de herhangi bir anormallik saptanmamıştır. Tedavide antiinflamatuvar ilaçlar ve kolşisinin yeri yoktur. Tedavisinde 1 mg/kg dozunda verilen prednizon ile bulgular hızla düzelmektedir (25). Genotip-fenotip ilişkisinin çalışmaları, uzamış febril miyaljinin M694V homozigot bireylerde daha sık görüldüğünü göstermektedir (40).

Diğer bir miyalji nedeni iste hastalığın değil tedavinin bir sonucudur ve bu kolşisin tedavisine bağlı olarak gelişen miyopatidir. Kolşisine bağlı miyopati özellikle böbrek yetmezliği olanlarda ve siklosporin kullananlarda artar. Kolşisin miyopatisinde proksimal kasların zayıflığına ek olarak laboratuvar kas enzim seviyelerinde bir artış, elektromiyografik (EMG) muayenede miyopatik bir patern gözlenmektedir (41).

Göğüs Ağrısı

Plevral tutulum AAA hastalarında diğer atak türleri gibi genelde ani başlangıçlı ve 3-4 gün süreli olan tek ya da çift taraflı göğüs ağrısıyla kendini gösterir. Plevrit atağı 7 güne kadar uzayabilir. Hastaların %40-50'sinde görülür. Genellikle tek taraflıdır ve hastalar nefes alma sırasında ağrı şiddetinin arttığını ifade eder. Ateş eşlik eden durumlarda enfeksiyon ile karışabilir. AAA'ya eşlik eden sistemik vaskülit tablolarında göğüs ağrısının sebebi vaskülitin pulmoner tutulumu olabilir. Göğüs ağrısının nedeni pulmoner nedenler dışında AAA ilişkili kardiyak tutulumlar (özellikle perikardit) olabilir (15,42).

Cilt Bulguları

AAA ile ilgili çeşitli cilt bulguları tanımlanmış olup sıklığı %12 ile %41 arasında saptanmıştır. Ürtiker, subkutan nodüller ve daha birçok cilt lezyonu olabilmekle beraber en sık görülen erizipel benzeri eritemdir (50). Genellikle ateş ve artrit eşlik eder. Erizipel benzeri eritem çoğunlukla tek taraflıdır, bacak ön yüzü ve ayak sırtını kaplayan, deriden kabarık, keskin sınırlı, 15-50 cm boyutlarında pembe-mor renkli bir cilt lezyonudur. Hastalık için tipik bulgu olarak kabul edilemez (37,43).

Amiloidoz

Amiloidoz karaciğerde sentezlenen serum amiloid A proteininin yapımının artış ve yıkımında azalma olması nedeniyle hücre dışı alanlarda birikmesi sonucu oluşur. AAA hastalıklarında amiloidoz gelişmesi prognoz açısından en önemli faktör olup tedavinin en önemli amaçlarından biri de amiloidoz gelişmesini önlemektir. AAA tanısı olan her hasta mutlaka rutin olarak idrar tahlili yapılarak amiloidoz açısından taranmalı gerek halinde ileri tetkiklere yönlendirilmelidir.

Türkiye'de birçok hastada yapılan iki çalışmada, amiloidoz sıklığı %12,9 olarak bildirilmiştir (15). Kolşisin üretilmesinden önce bu oranların çok daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Amiloidoz da en sık olarak karaciğer, dalak, böbrek ve adrenal bezler tutulmasına rağmen, nadiren kalp, akciğerler, testis, tiroid, kas- iskelet sistemi, sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde de tutulum olabilir (32).

Amiloidoz tanısında karın cilt altı biyopsi, rektal biyopsi, kemik iliği biyopsisi ve renal biyopsi kullanılabilir.

En sık görülen şekli renal tutulum olup nefrotik sendrom ile seyretmektedir ve tanısında en duyarlı yöntem renal biyopsidir. Hemotoksilen eozin boyama ile amiloid fibriller görülür.

AAA hastalığı olan kişilerde amiloidoz gelişimini arttıran risk faktörleri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmış ve erkek cinsiyet, MEFV homozigot mutasyonu olanlar ve ailesinde amiloidoz öyküsü olanlarda amiloidoz gelişime riskinin arttığı gösterilmiştir (44).

Kardiyovasküler Tutulum

Perikardial tutulum AAA hastalarında nadir görülen bir tutulum tipidir (%0,5). Genel olarak yapılan çalışmalarda perikardiyal membranda kalınlaşma ve perikardiyal sıvı artışı olduğu gösterilmiştir. Perikardit atağı 1-14 gün sürmekle beraber çoğu hastada sekelsiz iyileştiği gösterilmiştir. Genellikle perikardit atağına diğer serozit atakları eşlik edebilir. Öne eğilmekle azalan retrosternal ağrı perikardit için tipik kabul edilir (45).

Son yıllarda AAA ve ateroskleroz ile ilgili çalışmalar yapılmış ve diğer inflamatuvar hastalıklar gibi AAA'nın da ateroskleroz gelişimini arttırdığı gösterilmiştir. Bunun en önemli sebebinin endotel hasarı olduğu düşünülmektedir (47,48). Ancak ateroskleroza bağlı mortalitenin artmadığı ve bunun AAA'nın ataklarla seyretmesi ve kolşisinin ateroskleroza engelleyici etkisi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (46).

Sonraki yıllarda, Sari ve ark. AAA hastalarında ataksız dönemde perikardiyum ve aorta korunsa bile subklinik bir myokardial tutulum olduğunu bildirmişlerdir ancak bu konuda yeterli çalışmalar yapılmamıştır (4).

AAA hastalarında yapılan çalışmalarda subklinik kardiyak tutulumun belirlenmesinde strain ekokardiyografinin diğer ekokardiyografilere göre üstün olduğu bildirilmiş dahası Ceylan ve ark. AAA hastalarının düzenli olarak ekokardiyografi ile izlenmesi gerektiğini savunmuşlardır (5,6)

2.1.6 Tanı

AAA tanısı için önemli olan hastanın klinik bulgularıdır. Tanı konulabilmesi için öncelikle AAA tanısı akla gelmeli, hastanın klinik yakınmaları ile uyumlu olması ve aile öyküsünün sorgulanması gerekmektedir. Bunun sebebi ise AAA tanısı için spesifik bir laboratuvar değerinin olmamasıdır. C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A akut faz belirteçlerinin ataklar sırasında yükseldiği hatta CRP'nin hastaların %50 sinden fazlasında ve serum Amiloid A'nın ise hastaların %30 unda ataklar arası dönemde bile yüksek değerlerde olduğu gösterilmiştir (53).

AAA tanısı için birçok tanı kriterleri oluşturulmuş olup günümüzde en çok iki veya daha fazla majör semptom veya bir majör artı iki minör semptom olan Tel-Hashomer (Tablo 1) klinik kriterleri ve bu kriterlerin AAA'nın sık görüldüğü toplumlara göre tipik atak, atipik atak ve bazı destekleyici bulguları da içeren Livneh ve arkadaşlarının tanımladığı basitleştirilmiş kriterleri (Tablo 2) kullanılmaktadır (54).

Tablo 1. Tell- Hashomer Kriterleri

MAJOR KRİTERLER

Serozitin eşlik ettiği ateş atakları (peritonit, sinovit veya plörit)

Predispozan bir hastalık olmadan AA tipi amiloidoz

Düzenli kolşisin tedavisine yanıt alınması

MİNÖR KRİTERLER

Tekrarlayan ateş atakları

Erizipel benzeri eritem varlığı

1.derece akrabalarında AAA tanısı varlığı

Kesin tanı: 2 major kriter veya 1 major + 2 minör kriter

Olası tanı: 1 major + 1 minör kriter

Tablo 2. Livneh ve ark. tarafından önerilen basitleştirilmiş AAA tanı kriterleri (54).

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER	DESTEKLEYİCİ BULGULAR
1. Tipik ataklara uygun generalize peritonit	1. İnkomplet göğüs atakları	1. Ailede AAA öyküsü
2. Tipik ataklara uygun tek taraflı plevrit ya da perikardit	2. İnkomplet artrit atakları	2. Etnik köken
3. Tipik ataklara uygun monoartrit (kalça,diz,ayak bileği)	3. Egzersizle bacak ağrısı	3. Atakların 20 yaşından önce başlaması
4. Tipik ataklara uygun izole ateş	4. Kolşisine iyi yanıt	4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak
5. İnkomplet abdominal ağrı		5. Atağın kendiliğinden geçmesi
		6. Ataklar arası bulgusuz dönem
		7. Ailede akraba evliliği olması öyküsü
		8. Lökosit, ESR, SAA, fibrinojen artışı
		9. Aralıklı proteinüri, hematüri
		10. Apendektomi veya tanısal laparotomi

***Tipik ataklar tekrarlayan (en az 3 atakta), ateş (rektal sıcaklık ≥ 38 °C) ve 12 saat ila 3 gün arasında olması olarak tanımlanmıştır. İnkomplet ataklar (tekrarlayan olmalıdır) ateş 38° C den düşük olması ve tipik bir ataktan daha uzun veya daha kısa (ancak 6 saatten az ve 7 günden az olmayan) süreli olması, ataklarda peritonit belirtisi bulgusu olmaması, lokalize karın ağrısı olması ve artrit, kalça, diz veya ayak bileğinden başka bir yerde olması olarak tanımlanmıştır.**

Kesin tanı için; 1 veya daha fazla majör ölçüt veya 2 veya daha fazla minör ölçüt veya 1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici ölçüt veya 1 minör ölçüt ile birlikte destekleyici ölçütlerden ilk 4 tanesinin varlığı gerekmektedir.

2.1.7 Tedavi

AAA ataklarla seyreden bir otoinflamatuvar bir hastalık olmasına rağmen ataklar arasında subklinik inflamasyon devam etmektedir. Bu nedenle AAA tedavisinde amaç sadece atakların önlenmesi değildir. Tedavinin amacı atakların önlenmesi ile birlikte atakları arası subklinik inflamasyonu en aza indirmek ve amiloidoz gelişmesini önlemek olmalıdır. Bu amaçla günümüzde en çok kullanılan ajan kolşisindir.

Kolşisin Güz Çiğdemi (*Colchicum autumnale*) isimli bitkiden elde edilir. İlk olarak AAA tedavisinde 1970'lerde kullanılmaya başlanmış olup etki mekanizması temel olarak mikrotübül inhibisyonu ve sonucunda nötrofil migrasyonunu engellemeye dayanmaktadır. Karaciğerden Serum Amiloid A sentezini azalmaktadır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda inflamazomu tetikleyen IL-1 üzerinde de etkisi olduğu gösterilmiştir (55,56).

Kolşisinin AAA tanısı konulan tüm hastalara atak sıklığı, akut faz yüksekliği, atak şiddeti gibi durumlardan bağımsız olarak başlanması ve tedavi başladıktan sonra ömür boyu devam etmesi önerilir. Ancak beş yıldan uzun süredir asemptomatik, akut faz yüksekliği olmayan düşük riskli heterozigot mutasyonu olan hastalarda kesilmesi denenebilir (57,58).

Kolşisin başlangıç dozu net olarak belirlenmemiş olup erişkin hastalarda 1 mg/gün olarak başlanması atak şiddeti ve sıklığına göre maksimum doz 3 mg/gün olacak şekilde doz artırılması önerilmektedir. Gastrointestinal yan etkileri nedeniyle tolere edemeyen hastalarda doz bölünmesi ya da doz azaltımı yapılmalıdır. Amiloidozu olan hastalarda hastalığın şiddetinden bağımsız olarak 2 mg/gün dozunda kullanılması ve GFR<10 ml/dk dan az olan hastalarda %50 doz azaltılması önerilir (59). Kolşisin tedavisiyle yapılan çalışmalarda hastaların çoğunda atak sıklığının azaldığı ve amiloidoz gelişiminin önlendiği gösterilmiş olup hastaların %5-10 unda kolşisine tedavi yanıtının yetersiz olduğu saptanmıştır (60).

Kolşisin direnci kavramı konusunda uzun çalışmalar olmasına rağmen net bir tanım yapılamamıştır. İlk olarak 2004 yılında Lidar ve arkadaşları tarafından 2 mg/kg gün kolşisine rağmen 3 ayda 1'den fazla atak direnç olarak kabul edilmiş ancak bazı hastaların tolere edememesi nedeniyle kolşisin dozu 2 mg/kg olarak verilememektedir. Bu nedenle bu direnç kavramı tolere edemeyen bu hasta grubunu kapsamaması nedeniyle kabul görmemektedir. Ardından bu yönde çalışmalar devam etmiş ve çeşitli tanımlar yapılmış ancak hiçbiri tam anlamıyla kabul görmemiştir. En son 2016 yılında Özen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada maksimum tolere edilebilir dozda kolşisin kullanmasına rağmen 6 ayda 1 ve daha fazla atak geçiren hastalar kolşisin dirençli kabul edilmiştir. Bu ise bazı otörler tarafında bazı hastaların nadir de olsa geçirdikleri atakları tolere edemediğini ve sekonder amiloidoz gelişebileceğini ifade etmiş bu yüzden de her hastanın kendi içinde değerlendirilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.

Kolşisine yetersiz yanıtı olan hastalar için günümüzde biyolojik ajanlar tercih edilmeye başlanmıştır. Bu amaçla IL-1 üzerinden etki gösteren Canakinumab, Anakinra, Rilonacept ve IL-6 reseptör antikoru Tocilizumab kullanılmaktadır. Çalışmalarda bu ajanların atak sıklığı, şiddeti, amiloidoz gelişmesini ve amiloidozu olan hastalarda proteinüri düzeyini azalttığı gösterilmiştir (61,62).

Canakinumab IL-1 beta'ya yönelik insan kaynaklı immünglobulin G (IgG) antikordur. 8 haftada 1 subcutan olarak uygulanır.

Anakinra rekombinant IL-1 reseptör antagonisti olup günlük subkutan enjeksiyon olarak uygulanmaktadır.

Rilonacept IL-1 reseptörü ile IgG'nin IL-1'i bağlayan bölgesinin dimerik füzyonu sonucu elde edilmiş moleküldür. Haftalık enjeksiyon önerilir.

Tocilizumab genetik mühendislerinin fare IL-6 reseptör antikoru ile insan IgG'sini bağlayan parçalarından geliştirilen monoklonal antikordur.

Birçok klinik tabloyla seyreden AAA'de bazı özel durumlarda ek tedaviler önerilmektedir. Uzamış febril miyaljide 1 mg/kg prednizon başlanması, kronik artritlerde kolşisin tedavisi yeterli olamayacağı için DMARD' lar ve egzersiz miyaljisinde NSAİİ' ler tedaviye eklenmelidir.

2.2 Speckle Tracking Ekokardiyografi

Speckle tracking (ST) miyokardın mekanik fonksiyonlarını değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Miyokard hızlarını ve strain-strain rate gibi deformasyon parametrelerini hesaplayarak kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonu, iskemi, miyokard mekaniği ve kalbin diğer patofizyolojik süreçleri hakkında önemli bilgiler sağlar (49). Bu yöntemde ultrason dalgasının miyokard dokusundaki saçılması, yansıması ve karışması ile oluşan ve 2 boyutlu gri skala görüntülerde saptanan benekler (speckle) kullanılmaktadır. Bu benekler tüm kalp siklusu süresinde kare kare takip edilebilen doku belirleyicileridir (50,51). İşlem boyunca kaybolmadan her görüntü alanında takip edilebilir. Kalp siklusunun her süresinde benekler kare kare takip edilir ve değişiklikler hesaplanır. Hareket her bir karede kaydedilen değişikliğin diğer karelerle uyarlanması ile analiz edilir. (52). ST'de doku hareketleri komşu dokuya göre değerlendirilir bu nedenle dopplerden farklı olarak probun yönünden ve yapan kişiden çok etkilenmez.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Araştırmanın Tipi

Kesitsel

3.2 Çalışma Grubu

Çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bilim Dalında uluslararası Tel-Hashomer kriterlerine göre Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı ile takip edilen hastalar dahil edildi. Çalışmaya kolşisin tedavisine yanıt veren hastaların yanında kolşisin tedavisine dirençli (2 mg/gün veya maksimum tolere edebildiği kolşisine rağmen 3 ayda 1 veya daha fazla atak yaşayan) hastalar, amiloidozu olan (en az 2 defa 500 mg/gün proteinürisi olan veya biopsi ile kanıtlanmış amiloidozu olan hastalar) ve kolşisine yeterli yanıt alınmaması ya da kolşisini tolere edememesi nedeniyle biyolojik ajan tedavisi alan hastalar alındı. Kolşisine yanıtı olmayan hastalar dışındaki diğer hastalar dirençli hastalık grubuna dahil edildi. Ayrıca AAA hastaları ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu sağlıklı kontroller (çalışmacıların veya hastaların sağlıklı yakınları ile kardiyoloji polikliniğine başvuran ekokardiyografisinde ve kontrollerinde kardiyovasküler hastalık saptanmamış) çalışmaya alındı.

Daha önce yapılmış bir çalışmada (60) AAA hastalarında ve kontrol hastalarında radial global strain $0,59 \pm 0,24$ vs $0,83 \pm 0,51$ bulunduğundan örneklem boyutu α değeri 0,05, β değeri 0,20 alındığında AAA ve sağlıklı kontrol grubunda en az 34 hasta alınması gerektiği hesaplandı.

3.3 Çalışmaya Dahil Edilme kriterleri

- Tel-Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı almak
- 18-65 yaş aralığında olmak

3.4 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Hastada aşağıdaki hastalıkların olması
 - Koroner arter hastalığı
 - Diyabet
 - Kalp yetmezliği

- Kalp pili
 - Orta ve ciddi kapak hastalığı
 - Atriyal fibrilasyon
 - Kötü ekojeniteye sahip hastalar
 - İnme öyküsü
 - Kronik ve akut böbrek yetmezliği
 - Karaciğer yetmezliği
- Gönüllünün çalışmaya katılmayı kabul etmemesi

3.5 İzinler

Çalışmaya alınmadan önce aileler ayrıntılı bilgilendirildi. Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurul onayı 17.01.2018 tarihinde alındı.

3.6 Olgu Rapor Formu ve Ölçekler

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastaların demografik ve hastalığa ilişkin verileri yapılandırılmış bir forma kaydedildi (EK-1). Bu form hastalara hekim tarafından uygulandı. Form ile hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, tedavi süresi, hastalık başlangıç ve seyrinde olan klinik yakınmaları, genetik mutasyonları ve tedavi yanıtını değerlendirmeye yönelik sorular soruldu. Hastalara bu form ile birlikte AAA uluslararası şiddet skoru (ISSF) uygulandı (EK-2). Şiddet anketi skoru 2 ve daha düşük olanlar hafif hastalık, 3-5 arasında olanlar orta şiddetli hastalık 6 ve üstünde olanlar şiddetli-ağır hastalık olarak değerlendirildi. Veri kayıt formunun doldurulmasını takiben, hastalar uzman kardiyooloji hekimlerine yönlendirdi. Miyokardiyal fonksiyon speckle tracking strain ekokardiyografi ile değerlendirildi.

3.7 Ekokardiyografik Çalışma

Tüm olgulara M-mode renkli Doppler, doku Doppler ve strain görüntüleme çalışmaları dahil olmak üzere iki boyutlu transtorasik ekokardiyografi ile detaylı bir değerlendirme yapıldı. Tüm ekokardiyografik incelemelerde, ticari olarak satılan bir ultrason cihazı EPIQ 7C (Philips Tıbbi Görüntüleme, Eindhoven, Hollanda) kullanıldı. Standart iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik inceleme Amerikan

Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Ekokardiyografi Derneği kılavuzları esas alınarak yapıldı. Hastaların klinik özelliklerini bilmeyen iki tecrübeli ve bağımsız ekokardiyograf, ekokardiyografik kayıtları yaptı ve inceledi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) çift kanatlı Simpson yöntemiyle hesaplandı. Mitral içeri akış Doppler hızları, erken tepe noktası (E-dalgası) ve geç dolgu (A dalgası), numune miktarını prospektüse göre verdikten sonra darbeli dalga Doppler kullanılarak ölçüldü. Sol ventrikül dokusu Doppler hızları, sistolik annüler hız (s'), diyastolik erken (e') ve geç (a') lateral bazal ve septal bazal annüler hızlar, PW Dopplerin numune miktarı mitral annülüsün lateral ve septal taraflarına sırasıyla verildikten sonra hesaplandı. Triküspit sistolik jet hızı, sürekli dalga ile hizalı en yüksek Doppler hızı elde edilerek apikal dört odacık görünümünden hesaplandı. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları, Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Ekokardiyografi Derneği kılavuzlarının önerileri doğrultusunda, E hızı, E/e' (E/ortalama yanal ve septal bazal e' hızı) oranı, sol atriyal hacim ve yavaşlama zamanı (DT) kullanılarak değerlendirildi.

3.7.1 Speckle Tracking Ekokardiyografi (Benek İzleme Ekokardiyografisi)

Speckle Tracking Ekokardiyografi özel bir yazılımla yapıldı. (MVQ, QLAB, Philips) Global Boyuna Gerilme (GLS) ve Global Çevresel Gerilme (GCS)'nin hesaplanması için, apikal dört, üç, iki odacık görüntülerden ve bazal, midventriküler ve apikal seviyelerdeki parasternal kısa eksen görüntülerinden R dalgasının zirvesinden son kullanımda 50-90 kare/sn kare hızında dijital cinelooplar elde edildi. Analizde üç kardiyak döngünün ortalamaları kullanıldı. Çevresel gerilimin analizi için örnek alma noktaları, LV tabanda endokardiyum boyunca, kısa eksen seviyelerinde orta ve apekte manuel olarak yerleştirildi. Boyuna gerilim analizi için 3 numune alma noktası, apikal 2-, 3- ve 4 odacık görüntülerinde end-diastoldeyken, septal mitral annülüs, mitral lateral annülüs ve apikal endokardiyumda manuel olarak yerleştirildi. Yazılım endokardiyal konturu, otomatik olarak bir ilgi alanı yaratarak takip etti. Miyokard speckle tracking (benek izleme)'in kalitesi görsel olarak kontrol edildi ve kabul edilemez izlemenin elde edilmesi durumunda sürece müdahale edildi veya manuel olarak düzeltildi. Her bir miyokard segmentin uzunlamasına ve çevresel gerilme parametrelerinin grafikleri daha sonra otomatik olarak gösterildi ve ortalama

pik sistolik gerilme değerleri elde edildi. Global boyuna ve çevresel gerilme değerleri segmental değerlerin ortalaması olarak değerlendirildi. Normal GLS değeri, geçerli kılavuzlarda belirtildiği gibi %20 olarak kabul edildi.

3.8 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS-15 yazılım programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Veriler normal dağılmadığı için non-parametrik testler kullanılarak veriler yorumlandı. Tanımlayıcı veriler medyan ve minimum-maksimum ile belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Üç grup arasındaki farkın değerlendirilmesi için Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kruskal-Wallis analizine göre gruplar arasında fark tespit edildiğinde, iki grup arasındaki farkların incelenmesi için Mann-Whitney U testi kullanıldı ve Benforreni düzelmesine göre $p < 0,017$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 74 AAA hastası (%58,1 kadın) ve 74 sağlıklı kontrol (%52,7 kadın) alınmıştır (p: 0,508). AAA hastalarının 57'si (%77) dirençli olmayan, 17'si ise dirençli AAA'a sahipti. Tüm gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından bir fark bulunmuyordu (Tablo 3). Hastalık süresi açısından dirençli olan ve dirençli olmayan AAA hastaları arasında bir fark saptanmadı (dirençli: 11 yıl (1-27 yıl) vs. dirençli olmayan: 6 yıl (0-33), p: 0,133). Bununla birlikte, dirençli olan ve dirençli olmayan AAA hastaları arasında AAA şiddeti açısından anlamlı bir fark saptandı (dirençli: 4 (2-6) vs. dirençli olmayan: 2 (1-4), p<0,001).

Tablo 3. Grupların Cinsiyet ve Yaş Açısından Karşılaştırılması

	Dirençli olmayan AAA (n: 57)	Dirençli AAA (n: 17)	Sağlıklı Kontrol (n: 74)	p
Kadın (n, %)	34 (%59,6)	9 (%52,9)	39 (%52,7)	0,713
Erkek (n, %)	23 (%40,4)	8 (%47,1)	35 (%47,3)	
Yaş (yıl)	35 (18-63)	31 (20-49)	37 (22-55)	0,186
Medyan (min-maks)				

AAA hastalarının laboratuvar sonuçları incelendiğinde hastaların ataksız dönemde oldukları belirlendi, bununla birlikte dirençli AAA hastalarının akut faz reaktanları daha yüksek olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. AAA Hastalarının Laboratuvar Sonuçları

	Dirençli Olmayan AAA (n: 57)	Dirençli AAA (n: 17)	Tüm AAA Hastaları (n: 74)
CRP	0,14 (0,02-3,6)	0,22 (0,02-4,00)	0,13 (0,02-4)
ESR	8 (1-37)	11 (1-38)	8 (1-38)
İdrar proteini (mg/dL)	103 (10-289)	152 (75-12897)	113,5 (10-12897)
Serum Kreatinini (mg/dL)	0,75 (0,56-1,05)	0,72 (0,62-1,99)	0,75 (0,56-1,99)

CRP: C Reaktif Protein, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

AAA hastalarının demografik verilerinin dağılımları incelendiğinde, hastaların çoğunun ebeveynleri arasında akrabalık olmadığı, yaklaşık yarısında ailede AAA öyküsü olduğu, çoğunlukla lise mezunu oldukları, çoğunlukla evli oldukları, çoğunlukla sigara içmedikleri, çoğunlukla tanı anında çalışmadıkları ve hastalık nedeniyle işsizlik yaşamadıkları belirlendi (Tablo 5).

Tablo 5. AAA hastalarının demografik verilerinin dağılımı

	Dirençli Olmayan AAA (n: 57)	Dirençli AAA (n: 17)	Tüm AAA Hastaları (n: 74)
Akraba Evliliği			
Hayır	53 (%93)	15 (%88,2)	68 (%91,9)
Ailede AAA Öyküsü			
Evet	30 (%52,6)	10 (%58,8)	40 (%54,1)
Eğitim Düzeyi			
İlkokul	5 (%8,8)	3 (%17,6)	8 (%10,8)
Orta-Okul	1 (%1,8)	1 (%5,9)	2 (%2,7)
Lise	47 (%82,5)	12 (%70,6)	59 (%79,7)
Üniversite	4 (%7,0)	1 (%5,9)	5 (%6,75)
Medeni Durum			
Evli	33 (%57,9)	13 (%76,5)	46 (%62,1)
Sigara Öyküsü			
Aktif İçici	17 (%29,8)	3 (%17,6)	20 (%27,0)
Hiç İçmemiş	38 (%66,7)	13 (%76,5)	51 (%69)
İçip Bırakmış	2 (%3,5)	1 (%5,9)	3 (%4)
Tanı Anında Çalışma Durumu			
Çalışmıyor	45 (%78,9)	12 (%70,6)	57 (%77,1)
Hastalık Nedeniyle İşsizlik			
Hayır	54 (%94,7)	14 (%82,4)	68 (%91,9)

Hastaların klinik şikayetleri incelendiğinde hem dirençli olmayan hem de dirençli AAA hastalarının çoğunda ateş, peritonit ve artrit bildirildiği saptandı. Bununla birlikte, hastaların çoğu plörit, eritem, uzamış artrit ve uzamış febril myalji bildirmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6. AAA hastalarının klinik şikayetlerinin dirençli ve dirençli olmayan hastalar arasında dağılımı

	Dirençli Olmayan AAA (n: 57)	Dirençli AAA (n: 17)	Tüm AAA Hastaları (n: 74)
Ateş			
Evet	54 (%94,8)	16 (%94,1)	70 (%94,6)
Hayır	3 (%5,3)	1 (%5,9)	4 (%5,4)
Peritonit			
Evet	53 (%93,0)	17 (%100)	70 (%94,6)
Hayır	4 (%7)	0	4 (%5,4)
Plörit			
Evet	8 (%14)	5 (%29,4)	13 (%17,55)
Hayır	49 (%86)	12 (%70,6)	61 (%82,45)
Eritem			
Evet	4 (%7)	5 (%29,4)	9 (%12,15)
Hayır	53 (%93)	12 (%70,6)	65 (%87,85)
Artrit			
Evet	31 (%54,4)	13 (%76,5)	44 (%59,3)
Hiç Olmamış	26 (%45,6)	4 (%23,5)	30 (%40,7)
Uzamış Artrit			
Evet	2 (%3,5)	1 (%5,9)	3 (%4,1)
Hayır	55 (%96,5)	16 (%94,1)	71 (%95,9)
Uzamış Febril Miyalji			
Evet	3 (%5,3)	1 (%5,9)	4 (%5,4)
Hayır	54 (%94,7)	16 (%94,1)	70 (%94,6)

AAA hastalarının genetik mutasyonları incelendiğinde dirençli olmayan hastalarda en fazla M694V heterozigot (%36,8), dirençli olan hastalarda en fazla M694V homozigot (%70,5) mutasyon olduğu saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. AAA hastalarının genetik mutasyonları

Genetik Mutasyon	Dirençli Olmayan AAA (n: 57)	Dirençli AAA (n: 17)	Tüm AAA Hastaları (n: 74)
M694V/M694V	9 (%15,8)	12 (%70,5)	21 (%28,3)
M694V/ wt	21 (%36,8)	2 (%11,8)	23 (%31)
M694V /E148Q	4 (%7)	0	4 (%5,4)
E148Q/ wt	9 (%15,8)	2 (%11,8)	11(%16,2)
Exon 10 / E148Q	1 (%1,7)	0	1 (%1,35)
Exon 10/ wt	11 (%19,1)	1 (%5,9)	12(%16,1)
Diğer	2 (%3,4)	0	2(%2,7)

Birinci allel/ikinci allel, wt: yabancıl tip

Dirençli olmayan AAA hastalarından bir tanesi hariç diğer tüm dirençli olan ve olmayan AAA hastaları kolşisin tedavisini düzenli kullandıklarını bildirdiler. Bununla birlikte, dirençli olmayan hastaların %55,3'ü, dirençli hastaların ise hepsi düzenli kolşisin tedavisine rağmen atak geçirdiklerini ifade ettiler. Dirençli AAA hastalarının 11 tanesi biyolojik ilaç kullanmaktaydı, bu hastalardan 10 tanesi anakinra, 1 tanesi ise canakinumab kullanıyordu.

AAA hastalarının komorbidite durumları incelendiğinde hastaların çoğunda amiloidoz öyküsü olmadığı, böbrek tutulumu olmadığı ve eşlik eden inflamatuvar hastalık bulunmadığı saptandı. En fazla eşlik eden hastalık spondiloartrit olarak belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8. AAA hastalarının eşlik eden komorbidite durumları

	Dirençli Olmayan AAA (n: 57)	Dirençli AAA (n: 17)	Tüm AAA Hastaları (n: 74)
Amiloidoz Öyküsü			
Evet	0	6 (%35,3)	6 (%8,2)
Hayır	57 (%100)	11 (%64,7)	68 (%91,8)
Eşlik Eden İnflamatuvar Hastalık			
Hayır	52 (%91,2)	16 (%94,1)	68 (%91,8)
Spondiloartropati	3 (%5,3)	1 (%5,9)	4 (%5,4)
Romatoid artrit	1 (%1,8)	0	1 (%1,4)
İnflamatuvar Barsak Hastalığı	1 (%1,8)	0	1 (%1,4)

AAA tanısına sahip tüm hastalar (n:74) ve sağlıklı kontroller (n:74) Speckle Tracking Ekokardiyografi kullanılarak karşılaştırıldığında IVS, PW, DT ve GLS açısından gruplar arasında anlamlı farklar bulundu ($p<0,05$, Tablo 9).

Tablo 9. Tüm AAA'lı hastalar ve Sağlıklı Kontrollerin Ekokardiyografi Sonuçlarının Karşılaştırılması

	AAA (n: 74) Medyan (Min-Maks)	Kontrol (n: 74) Medyan (Min-Maks)	p*
LA	31 (23-41)	31 (22-44)	0,507
IVS	9 (1-13)	9 (7-13)	0,024
PW	8 (1-13)	9 (7-12)	<0,001
LVD	43 (35-86)	43 (20-50)	0,751
LVS	26 (18-32)	26 (19-34)	0,468
LVEDV	87 (35-152)	82 (47-143)	0,181
LVESEV	32 (10-75)	35 (21-86)	0,228
EF	63 (40-77)	60 (52-70)	0,425
E	95 (9-148)	93 (57-130)	0,240
A	82 (8-153)	81 (57-120)	0,928
DT	183 (100-303)	161 (100-254)	<0,001
ELateral	14 (8-29)	14 (8-23)	0,754
ALateral	11 (5-18)	10 (6-17)	0,893
ESeptal	11 (5-20)	11 (5-16)	0,263
ASeptal	10 (5-17)	9 (4-23)	0,189
GLS	20 (8-55)	22 (16-33)	<0,001
GCS	21 (10-42)	20 (13-30)	0,617

$p<0,05$, LA: Sol atrium, IVS: İnter ventriküler septum, PW: Arka duvar, LVD: Sol ventrikül diyastol, LVS: Sol ventrikül sistol, LVEDV: sol ventrikül sonu diyastol volümü, LVESEV: sol ventrikül sonu sistolik volüm, EF ejeksiyon fraksiyonu, E: Erken diyastolik akım A: Atrial doluş, DT: Deselerasyon zamanı, ELateral: İlk doluş, ALateral: Son doluş, ESeptal, ASeptal, GLS: Global Boyuna Gerilme GCS: Global Çevresel Gerilme

Dirençli ve dirençli olmayan AAA hastaları ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında IVS, PW, DT ve GLS açısından gruplar arasında anlamlı farklar saptandı ($p<0.05$). Tespit edilen farklar dirençli olmayan AAA hastaları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı olarak belirlendi ($p<0,05$, Tablo 10).

Tablo 10. Dirençli olmayan AAA hastaları, Dirençli AAA Hastaları ve Kontrollerinin Ekokardiyografi Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Dirençli Olmayan AAA (n: 57)	Dirençli AAA (n: 17)	Kontrol (n: 74)
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)
LA	31 (23-41)	30 (26-35)	31 (22-44)
IVS	8 (1-13) *	10 (5-12)	9 (7-13)
PW	8 (1-13) *	10 (6-12)	9 (7-12)
LVD	43 (35-86)	41 (38-48)	43 (20-50)
LVS	26 (20-32)	24 (18-31)	26 (19-34)
LVEDV	87 (35-152)	92 (36-124)	82 (47-143)
LVESEV	32 (16-75)	34 (10-65)	35 (21-86)
EF	62 (40-77)	64 (46-73)	60 (52-70)
E	95 (23-148)	98 (9-130)	93 (57-130)
A	83 (26-153)	79 (8-134)	81 (57-120)
DT	187 (100-303) *	183 (100-296)	161 (100-254)
ELateral	14 (8-29)	13 (10-23)	14 (8-23)
ALateral	11 (5-18)	10 (7-18)	10 (6-17)
ESeptal	11 (6-20)	9 (5-16)	11 (5-16)
ASeptal	10 (5-17)	10 (5-17)	9 (4-23)
GLS	20 (8-55) *	20 (15-32)	22 (16-33)
GCS	21 (10-29)	20 (11-42)	20 (13-30)

*Dirençli olmayan vs. kontrol anlamlı fark, $p<0,05$, LA: Sol atrium, IVS: İnter ventriküler septum, PW: Arka duvar, LVD: Sol ventrikül diyastol, LVS: Sol ventrikül sistol, LVEDV: sol ventrikül sonu diyastol volümü, LVESEV: sol ventrikül sonu sistolik volüm, EF ejeksiyon fraksiyonu, E: Erken diyastolik akım A: Atrial doluş, DT: Deselerasyon zamanı, ELateral: İlk doluş, ALateral: Son doluş, l, ESeptal, ASeptal, GLS: Global Boyuna Gerilme GCS: Global Çevresel Gerilme

5. TARTIŞMA

AAA hastalarında, ataklar sırasında ve ataksız geçen dönem de perikardiyal tutulumu ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen, şiddetli hastalığı olan veya kolşisine direnci olan hastaların diğer hastalara göre durumunu gösteren yeterli çalışma görülmemiştir. Bu çalışmada daha önce diğer ekokardiyografik yöntemlere göre daha hassas olduğu belirtilen speckle tracking strain ekokardiyografi kullanılarak bu grup hastalarda miyokardiyal fonksiyonu değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda AAA hastaları ile sağlıklı kontroller arasında, interventriküler septum, arka duvar kalınlığı, deselasyon zamanı, global longitudinal strain açısından anlamlı farklar saptandı. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde AAA hastalarında miyokardiyal disfonksiyon olduğu söylenebilir. Ancak, dirençli ve dirençli olmayan AAA hastaları arasında kardiyak tutulum açısından bir fark gösterilemedi.

Çalışmamıza dahil edilen AAA'lı hastalar incelendiğinde literatürle uyumlu olarak dirençli olan hastaların büyük çoğunluğunda (%70,5) M694V homozigot genetik mutasyon olduğu, dirençli olmayan hastalara göre ataksız dönemde olmalarına rağmen akut faz reaktanları daha yüksek olduğu, amiloidoz ve böbrek tutulumlarının daha fazla olduğu saptandı.

Literatür incelendiğinde AAA hastalarında kardiyak etkilenim varlığına ilişkin sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Bu nedenle, çalışmamızın sonuçları ile literatürdeki bazı sonuçlar uyum göstermesine rağmen, bazı sonuçlarda literatürden farklı veriler elde edilmiştir. Bu durumun birden fazla açıklaması olabilir. Daha önceden yapılan çalışmalarda kullanılan yaş grupları, hastalık süreleri veya değerlendirme yöntemlerinin hassaslığı gibi faktörler bu sonuçların ortaya çıkmasında rol oynamış olabilir.

Bulgularımızı destekler nitelikte, 2010 yılında, Yüksel Kalkan ve ark. (63) tarafından 23 AAA hastası ve 22 sağlıklı kontrol arasında kardiyak etkilenim doku doppler tekniği ve strain eko kullanarak değerlendirmişlerdir. Çalışmacılar AAA hastaları ile sağlıklı kontroller arasında doku doppler ile yapılan ölçümlerde bir fark

saptanamazken, strain eko ile yapılan ölçümlerde anlamlı farklar elde ettiklerini bildirmişlerdir.

2008 yılında Tavit ve ark. tarafından 30 AAA (11 erkek, 19 kadın) ve 30 sağlıklı kontrol (12 erkek, 18 kadın) Speckct eko kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmacılar bizim fark saptadığımız hiçbir parametrede fark saptamadıklarını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, çalışmacılar AAA hastaları açısından doppler akım kullanarak diyastolik disfonksiyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda AAA hastaları ile sağlıklı kontroller arasında AAA hastaları aleyhine anlamlı farklı saptanan GLS değerleri bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Benzer, şekilde Baysal ve ark. (64) pediatrik AAA hastaları üzerinde yürüttükleri bir çalışmada Doppler ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyon varlığını göstermişlerdir.

Yine 2008 yılında yayınlanan başka bir çalışmada Terekeci ve ark. (65) kardiyak yakınması olmayan 34 genç erkek AAA hastasını (ortalama 22 yaş) atak olan ve olmayan dönemlerde doku doppler kardiyografi ile incelemişler ve dönemler arasında herhangi bir parametrede fark bulamamışlardır. Çalışmacılar bu durumun hastaların çok genç olması ile ilişkili olmasından kaynaklandığını öne sürmüşlerdir.

AAA, genellikle çocukluk çağında başlayan kronik bir hastalık olduğundan dolayı yıllar içerisinde hastalık yükü ile birlikte kardiyak değişimlerin oluşması beklenebilir. Daha önceden yapılan çalışmalarda pediatrik popülasyonda kardiyak tutulum açısından anlamlı farklar bildirilmemiştir. Bununla birlikte, çalışmamızda erişkin dönemde kardiyak etkilenim açısından AAA'lı grupta bazı parametrelerde dezavantaj saptanmıştır. Buna rağmen, literatürde çocuklarda holter ile yapılan ölçümlerde kardiyak otonomik disfonksiyon belirlenmiş, fakat benzer sonuçlar erişkin çalışmalarında elde edilememiştir. Bunun aksine, Sarı ve ark. kardiyovasküler risk faktörleri olmayan genç AAA hastalarından oluşan kohortlarında subklinik myokardiyal tutulumun olabileceğini bildirmişlerdir.

Her ne kadar pediatrik AAA grubunda kardiyak etkilenim açısından tartışmalar sürüyor olsa da sonuçlarımıza benzer şekilde, Ceylan ve ark. tarafından

yapılan ve 45 pediatrik AAA hastasının incelendiği bir çalışmada (66) GLS düşük bulunmuştur.

2012 yılında Arslan ve arkadaşları tarafından yapılan ve yaş ortalaması 9,8 olan 26 pediatrik hastayla yaş ve cinsiyet açısından benzer sağlıklı kontrolleri içeren doppler ekokardiyografi ve EKG ölçümleri ile yaptıkları çalışmada sol atriyum ve ventrikül boyutları, interventriküler septum (IVS) ölçümlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. AAA hastalarında ekokardiyografide ventriküler izovolemik kasılma ve gevşeme zamanları ile sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptamışlardır. EKG ölçümlerinde ise P dalgası dispersiyonu (Pd) değerlerinde anlamlı fark olmuş ve bunların ışında AAA hastalarında ventriküler disfonksiyonun olduğu ve Pd değerlerindeki bu artışın AAA AF (atriyal fibrilasyon) için risk teşkil ettiği belirtilmiştir. Çalışmamızda miyokardiyal disfonksiyonu destekleyen bulgular bu çalışmayı destekler nitelikte olmakla beraber bizim hastalarımızın erişkin olmaları nedeniyle ekokardiyografik bulguların daha belirgin olmasını açıklayabilir.

Daha önceki çalışmalarda, kronik inflamatuvar hastalıkların vasküler ve kalp fonksiyonlarını bozma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (67, 68). Romatoid artritli hastalarda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili klinik kanıt bulunmamasına rağmen, kardiyak sistolik ve diyastolik anormalliklerin varlığı gösterilmiştir (69). Benzer şekilde, sistemik lupus eritematozis (SLE) ve Behçet hastalığı olan hastalarda benzer kalp hastalıkları belgelenmiştir. Bu hastalıklarda genellikle sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki değişikliklerin ardından sistolik disfonksiyon ve kardiyak yetmezlik görülür (68, 70). Ayrıca, bu hastalıklarda, kardiyak disfonksiyonun gelişmesinden sorumlu tutulan temel patofizyolojik mekanizma, aterogenez, tromboz ve konjestif kalp yetmezliği gelişimini hızlandıran inflamasyon olarak değerlendirilmiş.

Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada spondiloartrit hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmıştır. Spondiloartrit hastaları radyografik ve non-radyografik olmak üzere iki farklı seviyede incelenmiş ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde radyografik spondiloartrit hastaları ile sağlıklı kontroller

arasında GLS değerlerinde anlamlı farklar saptanmıştır. Bununla birlikte, non-radyografik grup ile sağlıklı kontroller arasında bu parametre açısından anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Çalışmamızda dirençli AAA hastaları ile dirençli olmayan AAA hastaları arasında kardiyak etkilenim açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Dahası, dirençli AAA hastaları ile sağlıklı kontroller arasında da anlamlı farklar gösterilememiştir. Bunun sebebi olarak dirençli AAA hasta sayımızın anlamlı bir farkı ortaya koymak açısından yetersiz olması veya kullanılan biyolojik tedaviler gibi etmenlerin inflamasyonu baskılayarak kardiyak etkilenimin önüne geçme ihtimali düşünülebilir. Çalışmamızda AAA hastalarında biyolojik kullanmaya başlamadan önce düzenli kolşisin kullanımına rağmen atakların %50 civarında olması bu düşüncemizi destekler niteliktedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma AAA hastaları ile sağlıklı kontroller arasında kardiyak etkilenim açısından bazı parametrelerde farklar olduğunu, AAA hastalarında subklinik bir miyokard etkilenmesi olduğu bununla birlikte dirençli ve dirençli olmayan AAA hastalarının kardiyak tutulum açısından benzer olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak AAA'lı hastalarda kardiyak tutulum açısından klinisyenlerin farkında olmasının hastalığın daha iyi yönetilebilmesi açısından gerekli olduğu sonucu çıkarılabilir.



7. ÖZET

Dirençli Olan ve Olmayan Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Speckle Tracking Ekokardiyografi ile Miyokardiyal Disfonksiyonun Karşılaştırılması

Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında, ataklar sırasında ve ataksız geçen dönemde perikardiyal ve miyokardiyal tutulum olduğunu gösteren çalışmalar olduğu halde dirençli ve dirençli olmayan AAA hastalarında kardiyak membran etkilenmesi açısından bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada dirençli olan ve olmayan AAA hastaları miyokardiyal disfonksiyonlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 74 AAA hastası (57 dirençsiz,17 dirençli) ve 74 sağlıklı kontrol dahil edildi. Kardiyak risk faktörleri içeren hastalar çalışma dışı bırakıldı. İki mg/gün veya maksimum tolere edebildiği kolşisine rağmen 3 ayda 1 veya daha fazla atak yaşayan hastalar, amiloidozu olan (en az 2 defa 500 mg/gün proteinürisi olan veya biopsi ile kanıtlanmış amiloidozu olan hastalar) ve biyolojik ajan tedavisi alan hastalar dirençli AAA olarak kabul edildi. Hastaların demografik ve hastalığa ilişkin verileri yapılandırılmış bir forma kaydedildi. Uzman kardiyologlar tarafından speckle tracking ekokardiyografi yapıldı.

Bulgular: Hasta grupları arasında yaş, cinsiyet ve hastalık süresi açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Dirençli olmayan AAA hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ekokardiyografik olarak GLS anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$). Dirençli olmayan ve dirençli AAA hastaları arasında ise ekokardiyografik olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: AAA hastalarında sağlıklılara göre miyokardiyal disfonksiyon olduğu, ancak dirençli olarak kabul edilen AAA hastalarında dirençli olmayanlara göre anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

8. ABSTRACT

The Comparison of Myocardial Dysfunction Using Speckle Tracking Echocardiography in Resistive and Non-Resistive Familial Mediterranean Fever Patients

Objective: Although there are studies showing pericardial and myocardial involvement in Familial Mediterranean Fever (FMF) patients during and attack-free periods, there is no study on cardiac membrane involvement in resistive and non-resistive FMF patients. Therefore, it is aimed to compare myocardial dysfunction in resistant and non-resistant FMF patients.

Methods: Seventy-four FMF patients (57 non-resistive, 17 resistive) and 74 healthy controls were included in the study. Patients with cardiac risk factors were excluded. Patients who had amyloidosis (patients who had proteinuria at least 2 times 500 mg/day or biopsy-proven amyloidosis), who had one or more attacks in three months despite of 2 mg/day or maximum tolerated colchicine or who were treated with biological agents were accepted as resistive FMF. Demographic and disease related data of the patients were recorded on a structured form. Speckle tracking echocardiography was performed by specialist cardiologists.

Results: There was no significant difference between patient groups in terms of age, sex and disease duration ($p>0.05$). In non-resistive FMF patients, GLS was significantly lower in echocardiography when compared with control group ($p<0.05$). There was no significant difference in echocardiography between non-resistive and resistive FMF patients ($p>0.05$).

Conclusion: Myocardial dysfunction was found in FMF patients compared to healthy subjects, but there was no significant difference in non-resistive FMF patients compared to resistive FMF patients.

9. KAYNAKLAR

1. Çakırca G, Çelik MM. Lipid profile and atherogenic indices and their association with platelet indices in familial Mediterranean fever. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018 Apr;46(3):184-190
2. 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; 90: 643-7
3. Dabestani A, Noble LM, Child JS, Krivokapich J, Schwabe AD. Pericardial disease in familial Mediterranean fever: an echocardiographic study. *Chest* 1982;81:592-5.
4. Sari I, Arican O, Can G, et al. Assessment of aortic stiffness and ventricular functions in familial Mediterranean fever. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:271-8.
5. Ceylan Ö, Özgür S, Örün UA, et al. Assessment of left ventricular functions with tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography in patients with familial Mediterranean fever. *Anatol J Cardiol* 2015;15:663-8.
6. Kalkan GY, Bayram NA, Erten S, et al. Evaluation of left ventricle function by strain imaging in patients with familial Mediterranean fever. *Echocardiography.* 2010;27:1056-60.
7. Livneh A. Reported at Familial Mediterranean Fever (FMF) and Beyond: The 4th International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases, November 6-10, 2005, Bethesda, Maryland.
8. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1447.
9. Debeljak M, Toplak N, Abazi N, et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33:S19.
10. Özdoğan H. Ailesel Akdeniz Ateşi, Y. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Romatolojik hastalıklar 2003;34:63-66.
11. Özdoğan A. Zara Ailesel Akdeniz Ateşi Çalışma grubu. XI. Ulusal Romatoloji Kongresi Antalya: 13–17 Ekim 2010.

12. Cobankara V, Fidan G, Türk T, Zencir M, Colakoğlu M, Ozen S. The prevalence of familial mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 27–30.
13. Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, Lucherini OM, Sebastiani GD, Vitale A, et al. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. *Ann Med* 2012; 44: 664-73.
14. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* (2012) 71(10):1599–605.10.1136/annrheumdis-2011-201271
15. 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* (2005)
16. Tunca M. et al. (Turkish FMF Study Group). Familial Mediterranean fever in Turkey;
17. Giancane G, Ter Haar N, Wulfraat N, Vastert B, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Pediatr Rheumatol Online J* (2014) 12(Suppl 1):241.10.1186/1546-0096-12-S1-P241
18. Doğanavşargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Klinik Romatoloji Ege Romatoloji* 1999;467-473.
19. Gattorno M, Galeotti C, Caorsi R, Hentgen V. Autoinflammatory syndromes. In: Bijlsma JWJ, ed. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases* 2012. p. 372-89.
20. Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 382-90.
21. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol* 2009; 146: 467-78
22. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 108-17

23. Düzova A, Özen S. Ailevi Akdeniz ateşinin kliniği ve tanısı. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmünoloji Romatoloji 2006; 2: 12-20.
24. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. J Rheumatol 2006; 33: 1089-92.
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; 26: 612-27
26. 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; 43: 227-53.
27. Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. J Rheumatol 2005; 32: 859-62.
28. Önen F. Ailevi Akdeniz Ateşi Artriti. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmünoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı, 2006;8:21-26.
29. Ince E, Cakar N, Tekin M, Kendirli T, Ozkaya N, Akar N, et al. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2002; 21: 213-7.
30. Uthman I. The arthritis of familial Mediterranean fever. J Rheumatol 2005; 32: 2278.
31. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, Kopolovic J, Livneh A, Pras M, et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 791-5,
32. Erdem H, Şimşek Y, Pay S, Dinç A, Deniz Ö, Ozcan A. Diffuse Pulmonary Amyloidosis That Mimics İnterstitial Lung Disease in a Patient With Familial Mediterranean Fever. Journal of Clinical Rheumatology 2006;12:34-36.
33. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shanin N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. Rheumatol Rehabil 1977; 16: 102-6
34. Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. Joint Bone Spine 2002; 69: 560-5
35. Akkoc N, Gul A. Familial Mediterranean fever and seronegative arthritis. Curr Rheumatol Rep 2011; 13: 388-94

36. Cefle A, Kamali S, Sayarlioglu M, Inanc M, Ocal L, Aral O, et al. A comparison of clinical findings of familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Rheumatol Int* 2005; 25: 442-6
37. Majeed HA, Al-Qudah AK, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30: 138-43
38. Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T. MEFV mutations in Familial Mediterranean Fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 2004 Jan 15.
39. Kaplan E, Mukamel M, Barash J, Brik R, Padeh S, Berkun Y, et al. Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial Mediterranean fever: analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: S114-7
40. Sidi G, Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Pras M, Pras E. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever. Mutation analysis and clinical correlations. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 174-6
41. Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozen S, Erkok R, Gul A. Colchicine-induced myopathy in a teenager with familial Mediterranean fever. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1821-4
42. Livneh A, Langevitz P, Pras M. Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 326-31
43. Örün E, Yalçınkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ve Amiloidoz. *Türk Nefroloji Diyaliz ve transplantasyon dergisi* 2003;12:1-7.
44. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 619-23.
45. Tutar E, Yalcinkaya F, Ozkaya N, Ekim M, Atalay S. Incidence of pericardial effusion during attacks of familial Mediterranean fever. *Heart* 2003; 89: 1257-8.
46. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 9-12.

47. Sari I, Yuksel A, Kozaci D, Selcuk S, Gokce G, Yildiz Y, et al. The effect of regular colchicine treatment on biomarkers related with vascular injury in newly diagnosed patients with familial Mediterranean fever. *Inflammation* 2012; 35: 1191-7
48. Terekeci HM, Ulusoy ER, Kucukarslan NM, Nalbant S, Oktenli C. Familial Mediterranean fever attacks do not alter functional and morphologic tissue Doppler echocardiographic parameters. *Rheumatol Int* 2008; 28: 1239-43
49. Blessberger, H. and T. Binder, Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*, 2010. 96(9): p. 716-722
50. Kihara Y, Sasayama S, Miyazaki S, Onodera T, Susawa T, Nakamura Y, et al. Role of the left atrium in adaptation of the heart to chronic mitral regurgitation in conscious dogs. *Circ Res*. 1988 Mar;62 (3):543-53.
51. Poutanen T, Ikonen A, Vainio P, Jokinen E, Tikanoja T. Left atrial volume assessed by transthoracic three dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging: dynamic changes during the heart cycle in children. *Heart*. [Clinical Trial Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2000 May;83 (5):537-42
52. Petersen JW, Nazir TF, Lee L, Garvan CS, Karimi A. Speckle tracking echocardiography-determined measures of global and regional left ventricular function correlate with functional capacity in patients with and without preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013 Jun 14;11(1):20
53. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 746-50.
54. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1879–1885
55. Wang DQH, Bonfrate L, de Bari O, Wang TY, Portincasa P (2014) Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *J Genet Syndr Gene Ther* 5: 248. doi:10.4172/2157-7412.1000248
56. Pope RM, Tschopp J (2007) The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. *Arthritis Rheum* 56: 3183-3188.

57. Hentgen V, Grateau G, Stankovic-Stojanovic K, et al. Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Arthritis Rheum* 2013; 65:1654.
58. Ben-Zvi I, Krichely-Vachdi T, Feld O, et al. Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease-a case control study. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:3.
59. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat AM, Guz G, Furst DE, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: S77-86.
60. Ben-Chetrit E, Ozdogan H. Non-response to colchicine in FMF--definition, causes and suggested solutions. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: S49-51.
61. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med* 2018; 378:1908.
62. Van der Hilst JCh, Moutschen M, Messiaen PE, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics* 2016; 10:75.
63. Gulhan Yuksel Kalkan, Nihal Akar Bayram ,Sukran Erten,Telat Keles, M.D.,Tahir Durmaz, Murat Akcay, and Engin Bozkurt,Evaluation of Left Ventricle Function by Strain Imaging in Patients with Familial Mediterranean Fever, *Echocardiography*.2010 Oct;27(9):1056-60
64. Baysal T, et al. Left ventricular diastolic function evaluated with tissue Doppler imaging in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2009;28(1):23–8.
65. Hakan M. Terekeci · Eralp R. Ulusoy · Nezihi M. Kucukarslan · Selim Nalbant · Cagatay Oktenli, Familial Mediterranean fever attacks do not alter functional and morphologic tissue Doppler echocardiographic parameters,*rheumatol Int*.2008 Oct;28(12):1239-43
66. Özben Ceylan, Senem Özgür, Utku Arman Örün, Vehbi Doğan, Osman Yılmaz, Mahmut Keskin, Mehmet Emre Arı, Özlem Erdoğan*, Selmin Karademir, Assessment of left ventricular functions with tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography in patients with familial Mediterranean fever, *Anatol J Cardiol*.2016 Aug;15(8):669-67

67. Wong M, et al. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):81–9.

68. Selzer F, et al. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension.* 2001;37(4):1075–82.

69. Montecucco C, et al. Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(4):407–12.

70. Ozkan M, et al. M-mode, 2-D and Doppler echocardiographic study in 65 patients with Behcet’s syndrome. *Eur Heart J.* 1992;13(5):638–41.



10. EK-1 Hasta Kayıt Formu

Ad-Soyad:

Doldurulma Tarihi:

1. Cins: Kadın Erkek
2. Doğum Tarihi:
3. Doğum yeri:
4. Toplam kardeş sayısı: Kız Erkek
5. İkiz kardeş/ailede var mı: Evet Hayır
6. Anne- baba arasında akraba evliliği: Evet Hayır
7. Biliniyorsa etnik köken:
8. Eğitim düzeyi:
9. Medeni hali:
10. Sigara içiyor mu: Evet Hiç içmemiş İçip bırakmış
11. Semptom başlangıç yaşı:
12. Hastalık tanı yaşı:
13. İlk doktora başvuru yaşı:
14. İlk takibe girme zamanı:
15. Son takipteki yaşı:
16. Hastalığın başlangıç tarihinde çalışmakta mı: Evet Hayır
18. Ücretli çalışıyor mu: Evet Hayır
19. Çalışmakta olduğu iş / meslek:
20. İş değişimi (hastalık nedeni ile): Evet Hayır
21. Hastalık nedeniyle işsizlik: Evet Hayır
22. Yılda ortalama işe gidememe (gün cinsinden): gün
23. Çocuğu var mı: Evet Hayır
24. Çocuğu var ise toplam sayısı: Kız Erkek
25. Düşük öyküsü varmı (kadın hastalar için): Evet Hayır
26. Kısırlık söz konusu mu veya azospermi öyküsü varmı : Evet Hayır
27. Klinik semptomlar:
- Ateş: Başlangıçta Klinik seyirde Hayır Bilinmiyor
- Peritonit: Başlangıçta Klinik seyirde Hayır Bilinmiyor

- Plörit:** Başlangıçta Klinik seyirde Hayır Bilinmiyor
ELE: Başlangıçta Klinik seyirde Hayır Bilinmiyor
Artrit: Başlangıçta Klinik seyirde Hayır Bilinmiyor
Uzamiş artrit: Başlangıçta Klinik seyirde Hayır Bilinmiyor
Uzamiş febril myalji: Başlangıçta Klinik seyirde Hayır Bilinmiyor
28. Atak sırasında operasyon: Evet Hayır Bilinmiyor

29. Geçirilmiş batın cerrahisi öyküsü olan hastalar için:

- Apendektomi
Kolesistektomi
Tanısal laparotomi ve laparoskopi
İntestinal obstrüksiyon/İleus cerrahisi
Testis /over torsiyonu redüksiyonu
Diğer:.....

30. Genetik analiz sonucu: Var (...../.....) Yapılmamış Bilinmiyor

31. Ailevi Akdeniz ateşi için aile öyküsü:

- Etkilenen aile bireyi Anne Baba
Kız kardeş Erkek kardeş
Kızı Oğlu
Büyük anne Büyük baba
Kız torun Erkek torun
Teyze Dayı
Hala Amca
Yeğen (kız) Yeğen (erkek)
Kuzen(kız) Kuzen (erkek)

Birden fazla etkilenen varlığında lütfen kim olduklarını sırayla belirtiniz

Akraba

.....
.....
.....
.....

32. Kolşisin kullanımı: Evet Hayır

33. Kullanmakta olduğu kolşisin dozu(mg/gün) : mg

34. Kolşisin tedavisine uyum: Uyumlu Kısmı uyumlu Uyumsuz

35. Kolşisin düzenli kullanımına rağmen atak geçiriyormu: Evet Hayır

36. **Eklem protez cerrahisi :** Evet Hayır
37. **Amiloidoz öyküsü:** Evet (Asemptomatik/tesadüfi Böbrek hastalığı
Diğer organ tutulumu) Hayır Bilinmiyor
38. **Ailede böbrek yetmezliği öyküsü:** Evet Hayır Bilinmiyor
39. **Ailede amiloidoz öyküsü:** Evet Hayır Bilinmiyor
40. **Böbrek hastalığı öyküsü:** Evet Hayır Bilinmiyor
41. **Böbrek hastalığı tipi:**
- Asemptomatik proteinüri
- Nefrotik sendrom
- Membranoproliferatif glomerülonefrit
- Minimal lezyon hastalığı
- Fokal glomeruloskleroz
- Kronik böbrek yetmezliği
- Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği (diyaliz tipi belirtilmelidir)
42. **Böbrek nakli öyküsü:** Evet Hayır
43. **Böbrek nakli :** Kadavra Canlı verici
44. **Eşlik eden hastalıklar:**
- Henoch–Schönlein Purpurası
- Poliarteritis nodoza
- İnflamatuvar barsak hastalığı (Crohn Ü.Kolit)
- Behçet hastalığı
- Spondilartropatiler (AS PsA ReA E.Artrit uSpA)
- Diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklar (RA SLE JIA Diğer.....)
- Üveit
- Primer bilier Siroz
- Bilinmiyor
- Diğer hastalıklar:.....
45. **Koroner arter hastalığı öyküsü varmı:** Evet Hayır Bilinmiyor
46. **Hipertansiyon öyküsü biliniyormu:** Evet Hayır Bilinmiyor
47. **Diabetes Mellitus öyküsü varmı:** Evet Hayır Bilinmiyor
48. **Konjestif Kalp Yetmezliği :** Evet Hayır Bilinmiyor

11.EK-2 AAA için Uluslararası Şiddet Skorlaması Formu (ISSF)

KRİTER

PUAN

Kronik sekel (amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegali dahil)	1
Organ disfonksiyonu (nefrotik proteinüri, AAA ile ilişkili).	1
Organ Yetmezliği (Kalp, böbrek, AAA ile ilişkili)	1
Atakların sıklığı (ayda 1-2 atak)	1
Atakların sıklığı (ayda 2 den fazla atak)	2
Ataksız dönemde artmış akut faz reaktanları (ataktan 2 hafta sonra 1 ay arayla 2 kez ölçülmüş).	1
Atak sırasında 1 den fazla bölgenin tutulumu (perikardit, plörit, peritonit, sinovit, ele, testis tutulumu, miyalji ve benzeri)	1
Hastalığın seyri sırasında farklı türde tutulumlar (izole ateş, perikardit, plörit, peritonit, sinovit, ele, testis tutulumu, miyalji ve benzeri).	1
Atakların süresi (1 yılda en az üç kez 72 saatten fazla)	1
Eforla bacak ağrısı (uzun süre ayakta durma ve veya egzersiz, diğer sebepler hariç).	1
TOPLAM SKOR	
Şiddetli-Ağır Hastalık ≥ 6	
Orta Hastalık 3-5	
Hafif Hastalık ≤ 2	