



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNE İKİNCİL GELİŞEN
AMILOİDOZDA KARDİYOVASKÜLER BULGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman KÖSTEK

İSTANBUL - 2015



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNE İKİNCİL GELİŞEN
AMİLOİDOZDA KARDİYOVASKÜLER BULGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman KÖSTEK

Danışman

Prof. Dr. Aytekin OĞUZ

İSTANBUL - 2015

ETİK İLKELERE UYGUNLUK BEYANI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği bünyesinde hazırladığım bu doktora tezinin bizzat tarafımdan ve kendi sözcüklerimle yazılmış orijinal bir çalışma olduğunu ve bu tezde;

- 1- Çeşitli yazarların çalışmalarından faydalandığımda bu çalışmaların ilgili bölümlerini doğru ve net biçimde göstererek yazarlara açık biçimde atıfta bulunduğumu;
- 2- Yazdığım metinlerin tamamı ya da sadece bir kısmı, daha önce herhangi bir yerde yayımlanmışsa bunu da açıkça ifade ederek gösterdiğimi;
- 3- Alıntılanan başkalarına ait tüm verileri (tablo, grafik, şekil vb. de dahil olmak üzere) atıflarla belirttiğimi;
- 4- Başka yazarların kendi kelimeleriyle alıntıladığım metinlerini kaynak göstererek atıfta bulunduğum gibi, yine başka yazarlara ait olup fakat kendi sözcüklerimle ifade ettiğim hususları da istisnasız olarak kaynak göstererek belirttiğimi,

beyan ve bu etik ilkeleri ihlal etmiş olmam halinde bütün sonuçlarına katlanacağımı kabul ederim.

Dr. Osman KÖSTEK

TEŞEKKÜR

Hastanemizde düzenli bir çalışma ortamı sağlayan değerli başhekimimiz Doç. Dr. A. Lütfullah ORHAN'a,

Eski başhekim ve hastane yöneticimiz. Prof. Dr. Ali Rıza ODABAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki ve hayata dair bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, klinik içi çalışmalarda sorumluk almamızı destekleyerek bizlere mesleki özgüven kazandıran, engin hoşgörüsü ve kararlı duruşu ile bizlere güven veren,

Değerli hocam İç Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a,

Bilgi ve deneyimlerinde yararlanma fırsatı bulduğum, hoşgörü ve tevazusu nedeniyle bir arkadaş gibi ilişki kuran Doç. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN'a,

Asistanlar arasında düzenli bir çalışma ortamı sağlayan güler yüzlü, samimi duruşu ile her zaman desteğini esirgemeyen eğitim sorumlumuz Sn. Doç. Dr. Mehmet UZUNLULU'ya,

Sürekli eğitim bilincini bizlere aşıl原因an, her gün bir damla sloganı ile bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşırken yorulmak bilmeyen eğitim görevlilerimiz Sn. Doç. Dr. Hilmi ÇİFTÇİ, Uzm. Dr. Nail BAMBUL ve Sn. Uzm. Dr. Zeynep Engin SAÇAR'a,

Eski 4. İç Hastalıkları Klinik Şefi Sn. Uzm. Dr. Yavuz ERYILMAZ'a,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşan Sn. Prof. Dr. Haluk VAHAPOĞLU, Sn. Doç. Dr. Nail ÖZGÜNEŞ'e, Sn. Prof. Dr. Erkan CEYLAN, Doç. Dr. Mehmet KANBAY ile değerli eşi Doç. Dr. Asiye KANBAY ve Sn. Prof. Dr. Murat ACAR'a,

Tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen Dr. Mümtaz TAKIR ve beraber çalışma imkanı bulduğum diğer uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve hastane personeline,

Bugünlere gelmemi sağlayan anneme, babama, abime ve kardeşlerimle beraber bana her zaman destek olan tüm dostlarıma,

Bana sonsuz desteklerinden dolayı eşim Dr. Hümeysra KÖSTEK'e ve sevgisiyle beni kuşatan kızım Zümra'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Osman KÖSTEK

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKELERE UYGUNLUK BEYANI	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Patogenez.....	4
2.1.3. Klinik Özellikleri.....	6
2.1.4. Laboratuar Bulguları	12
2.1.5. Genetik	12
2.1.5. Tanı.....	13
2.1.6. Ayırıcı Tanı	16
2.1.7. Tedavi	17
2.2. Sekonder Amiloidoz	18
2.3. AAA'lı Hastalarda Kardiyovasküler Riskler.....	20
2.4. Amiloidozlu Hastalarda Kardiyovasküler Riskler.....	21
3. YÖNTEM VE GEREÇ	24
3.1. Çalışma Tasarımı	25
3.2. Laboratuar Parametreleri	25

3.3. Ekokardiyografik Değerler	25
3.4. İstatiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
4.1. Sosyodemografik Özellikler	27
4.2. Laboratuar Bulguları.....	28
4.3. Ekokardiyografik Bulgular	29
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	40
REFERANSLAR.....	41



KISALTMALAR

A	: Geç diyastolik akım velositesi
AA	: Sekonder amiloidoz
AAA	: Ailesel Akdeniz ateşi
AC	: Akciğer
AF	: Familial amiloidoz
AL	: Primer amiloidoz
AOD	: Aort diyastol apı
AOS	: Aort sistol apı
AOST	: Aortik gerginlik (strain)
ASC	: Apoptosis associated speck-like protein with a caspase recruitment domain
C5a	: Kompleman 5a
CAPS	: Kriyopirin ile ilgili periyodik sendrom
CARD	: Caspase activating and recruitment domain
CINCA/NOMID	: Kronik infantil nörolojik kutenz artropati sendromu
COX-2	: Siklooksijenaz 2 enzimi
CRP	: C reaktif protein
dk	: Dakika
DT	: Deselasyon zamanı
E	: Erken diyastolik akım velositesi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromyelografi
FCAS	: Ailevi soğuk otoinflamatuvar sendrom
FMF	: Familial Mediterranean fever
g	: Gram
HIDS	: Hiper IgD Sendromu
HSP	: Henoch-Shnlein purpurası

IL-1	: İnterlökin-1
IL-10	: İnterlökin-10
IL-1β	: İnterlökin-1 Beta
IL-2	: İnterlökin-2
IL-4	: İnterlökin-4
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IVSTd	: Diyastolik fazda İnterventriküler septum kalınlığı
KAH	: Koroner arter hastalığı
LA	: Sol atrium
LVDd	: Sol ventrikül diyastolik çap
LVMi	: Sol ventrikül kitle indeksi
LVPWTd	: Sol ventrikül diyastolik fazda arka duvar kalınlığı
MEFV	: Ailevi Akdeniz Ateşi geni
mg	: Miligram
mRNA	: Mesajcı RNA
MWS	: Muckle –Wells Sendromu
NF-κB	: Nükleer faktör-kappa B
°C	: Santigrat derece
Ort.	: Ortalama
PAN	: Poliarteritis nodosa
PAPA	: Piyojenik steril artrit-pyoderma gangrenosum ve akne sendromu.
RA	: Romatoid artrit
s	: Saniye
SAA	: Serum Amiloid A
SD	: Standart sapma
SSA	: Senil amiloidoz
ST	: S-T segmenti
TRAPS	: TNF-Reseptor Associated Periodic Syndrome
μg	: Mikrogram
μl	: Mikrolitre

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 2.1. Tell-Hashomer tanı kriterleri.....	14
Tablo 2.2. Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler	15
Tablo 4.1. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler	28
Tablo 4.2. Gruplar arası laboratuvar parametrelerinin dağılımı.....	29
Tablo 4.3. Gruplar arası ekokardiyografik değerlerin dağılımı.....	32

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Pürin AAA patogenezindeki yeri	4
Şekil 4.1. Mitral E/A oranının gruplar arasında dağılımı	30
Şekil 4.2. Lat Em/Am oranının gruplar arasında dağılımı.....	31
Şekil 4.3. Karotis intima-media kalınlığının gruplar arasında dağılımı	34

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Ailesel Akdeniz ateşi (AAA)'ne sekonder amiloid gelişen hastaların karotis intima-media kalınlığı ve ventrikül fonksiyonlarını AAA ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırarak değerlendirilmesini amaçladık.

Yöntemler: Çalışmada 32 sekonder amiloid hastası, 33 AAA hastası ile 65 sağlıklı kontrol olmak üzere 130 kişi yer aldı. Sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde 2-boyutlu, M-mod, konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi incelemeleri kullanıldı. Aortun elastik özelliklerinin incelenmesinde 2-boyutlu ve M-mod ekokardiyografi kullanıldı. Karotis intima-media kalınlığının ölçülmesinde karotis arter B-Mode ultrasonografi kullanıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, serum lipid düzeyleri açısından benzer özellikteydi ($p>0.05$). Aortik elastik fonksiyon parametreleri hasta ve kontrol gurupları arasında benzerdi ($p>0.05$). Mitral annuler E/A oranı amiloid grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.004$). Mitral annuler lateral E_m/A_m oranı amiloid grubunda benzer şekilde daha düşük iken ($p=0.001$), karotis intima-media kalınlığı amiloid grubunda belirgin derecede daha yüksek saptandı ($p<0.001$). AAA hastaların karotis intima-media kalınlığı sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0.03$). Ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül kitle indeksi gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$, her biri için).

Sonuç: Bu çalışmadaki bulgular AAA'ya sekonder amiloid gelişen hastalarda subklinik bir miyokardiyal tutulumun olabileceğini düşündürmektedir. Sekonder amiloide bağlı karotis intima-media kalınlığının artışı dikkat çekmiştir.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, sekonder amiloid, karotis intima-media kalınlığı, E/A oranı

ABSTRACT

Objective: To investigate systolic and diastolic ventricular functions and carotis intima-media thickness (CIMT) among patients with familial Mediterranean fever (FMF), secondary amyloid patients and healthy control group.

Methods: A retrospective study was performed on 32 secondary amyloid patients, 33 FMF patients and 65 healthy control group. Left ventricular functions were measured using echocardiography including two-dimensional, M-mode, conventional and tissue doppler imaging. Aortic elasticity was analyzed using M-mode tracing guided by the two-dimensional echocardiography. CIMT was measured using carotis artery B-mode ultrasonography.

Results: Age, sex and serum lipids were comparable among groups ($p>0.05$). Aortic wall properties were similar between groups ($p>0.05$). Mitral annular E/A ratios were significantly lower in secondary amyloid patients rather than FMF patients and healthy controls in measurement of conventional and tissue doppler echocardiography ($p=0.004$ and $p=0.001$, respectively). Moreover, CIMT values were higher in secondary amyloid patients ($p<0.001$). In addition, CIMT values were higher in FMF patients than healthy controls ($p=0.03$). Ejection fraction and left ventricular mass index were similar among groups ($p>0.05$, for both).

Conclusion: These findings suggested that subclinical myocardial involvement is present in secondary amyloid patients. It is noted that CIMT values were higher in amyloid and FMF patients.

Keywords: FMF, secondary amyloid, CIMT, E/A ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli bir inflamatuvar hastalık olup, karın, göğüs ve eklem ağrılarına ateşin eşlik ettiği akut atak şeklindeki tekrarlayıcı serözit formlarıyla karakterizedir (1). Günümüze kadar yapılan çalışmalar AAA'da amiloidoz gelişiminde etnik, çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğunu göstermiştir. Moleküler yapısından bağımsız klinik olarak tanımlandığında üç farklı tip belirlenmiştir. Fenotip I hastalığın tipik özelliklerini taşıyan ve mutasyonları saptanan hastalardır. Fenotip III mutasyonu olup, hastalık aktivitesi olmayan bireylerdir. Fenotip II ise öncesinde hiç atak geçirmemiş olup renal amiloidozla gelen hastalardır. Fenotip II hastalarının tanımlanması ile AAA'da amiloidoz gelişiminde hastalığın süresi, sıklığı ve şiddetinin etkili olmadığına dair görüşler bulunmaktadır (2).

AAA'nın en önemli ve prognozu en çok etkileyen komplikasyonu amiloidozistir (3). Amiloidozis genellikle böbrekte oluşmaktadır ve progresyon göstererek renal yetmezliğe yol açabilmektedir (4,5). Sistemik amiloidoziste en sık olarak karaciğer, dalak, böbrek ve adrenaller tutulmasına rağmen, amiloid tutulumu nadiren kalp, akciğerler, testis, tiroid, kas-iskelet sistemi, sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde de olur (6-9). Kardiyak amiloidoz ise değişik insan plazma proteinlerinden türetilmiş amiloid proteininin ventrikül duvarları ve septumda ekstraselüler olarak birikmesi sonucu oluşmakta ve ilerleyen dönemde ileti bozuklukları, restriktif kardiyomiyopati ile düşük atımlı kalp yetersizliğine yol açmaktadır (7,8). Yapılan çalışmalarda primer amiloidozun miyokardı daha fazla tuttuğu bildirilse de benzer ekokardiyografik değişikliklerin AAA'lı grupta saptanması, bu hastaların takibinde transtorasik ekokardiyografinin belirleyici ve yol gösterici olduğunu düşündürmektedir (8,9).

Bu çalışmanın amacı Ailevi akdeniz ateşine ikincil gelişen amiloidozda kardiyovasküler bulguların, amiloidoz gelişmeyen hasta ve sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) ataklar halinde gelen ateş ve ona eşlik eden seröz zarların inflamasyonu ile karakterize, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Son zamanlarda “otoinflamatuar” olarak tanımlanan herediter periodik ateş sendromlarının en sık görülenidir. Özellikle Yahudiler, Araplar, Türkler ve Ermeniler’de sık olarak görülür. Binlerce yıldır var olduğu düşünülen hastalık ilk kez 1945 yılında, kendisi de aynı hastalıktan yakınan Dr. Siegal tarafından tanımlanmıştır. Periodik hastalık, familial paroksizmal peritonit, rekürren poliserozit gibi isimlerin yerini 1960’da Heller tarafından önerilen ailesel Akdeniz ateşi (familial Mediterranean fever: FMF) almıştır (10).

2.1.1. Epidemiyoloji

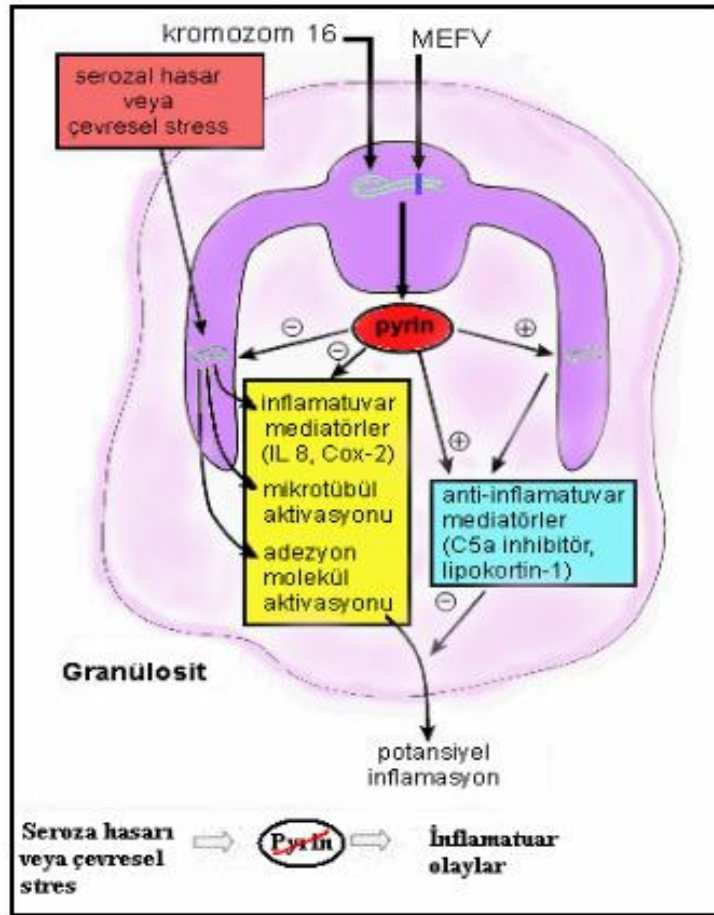
AAA genellikle Doğu Akdeniz kökenli insanlarda görülmesinin yanında İspanya, İtalya, Yunanistan ve Mısır’da da tanımlanmıştır. Askenazi olmayan Yahudilerde hastalığın yaygınlığı 1/250 ve 1/500 arasındadır. Hastalığın Türklerdeki yaygınlığı 1/ 1075 ve Orta Anadolu’daki yaygınlığı ise 1/395 olarak bulunmuştur. Hastalığın taşıyıcı frekansı Türklerde 1/5, Askenazi Yahudilerinde 1/11 ve Ermenilerde ve Kuzey Afrika Yahudilerinde ise 1/7 olarak bildirilmiştir (11-13).

Ülkemizde özellikle İç Anadolu (Sivas, Tokat, Ankara), Karadeniz bölgesinin iç kısımları (Kastamonu, Sinop, Gümüşhane), Doğu (Ağrı, Kars, Erzurum) ve Güneydoğu Anadolu’dan köken alan kimselerde görülmektedir. Akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır. Otosomal resesif geçişli olan AAA’da akraba evliliği sıklığı %30 civarındadır (10). Hastalık %90, 20 yaşından önce başlar. Neredeyse hastaların yarısının başlangıç yaşı 10’un altındadır. Kırk yaşından sonra başlaması ise oldukça nadirdir. Erkeklerde

kızlara oranla biraz daha sıktır (1:1.5). Hastalığa bağlı gelişen amiloidoza da erkeklerde daha fazla rastlanmaktadır.

2.1.2. Patogenez

Otozomal resesif geçişli olan AAA hastalığına neden olan gen (MEFV) sağlıklı bireylerde de araştırmacıların pyrin ya da marenostirin (Marenostrium: Akdeniz) adını verdikleri ve normal koşullarda inflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan bir proteini kodlamaktadır. Bu yüzden bu gende oluşacak mutasyonlar pyrinin görevini yapamamasına ve inflamasyon kontrolünün bozulmasına neden olur.



Şekil 2.1. Pyrin AAA patogenezindeki yeri (11)

Pyrin proteinin amino ucunda yer alan 92 aminoasitlik bölümü özellikle apoptozda görev alan 4 “ölüm bölgesi” ile yapısal benzerlikler göstermektedir. Bu sistemde ASC (apoptosis associated speck-like protein with a caspase recruitment domain) olarak isimlendirilen aracı bir proteinin çok önemli işlevleri vardır. ASC’ de

hem pyrini bağlayan hem de peroksidaz-1 enzimine bağlanmasını sağlayan CARD (caspase activating and recruitment domain) bölgesi vardır. İltihap ile uyarı ortaya çıktığında ASC, prokaspaz-1 ile ilişkiye girer ve bu uyarı IL-1b ve diğer apoptoz inhibe eden sitokinlerin oluşumuna yol açar. Pirin/marenostrin ASC'e bağlanmada prokaspaz-1 ile rekabete girer ve eğer onun pyrin bölgesine bağlanabilirse prokaspaz uyarısı ortadan kalkar ve bunun sonucunda IL-1b yapımı durur ve normal apoptoz gerçekleşebilir. İltihap yanıtı böylece kontrol altına alınmış olur. AAA'lı hastalara ise MEFV genindeki mutasyonlardan dolayı ekspresyonu azalmış olan pyrin proteini ASC'e bağlanmakta yetersiz kalır. Böylece ASC prokaspaz-1 ile ilişkiye daha kolay girer ve uyarılan prokaspaz-1 hem inflamasyonun en önemli sitokinlerinden IL-1b'nin yapımının uyarılmasına, hem de apoptozun inhibisyonuna ve dolayısıyla ufak uyarılar sonucu artmış iltihap yanıtına yol açar (10). (Şekil 2.1.2)

Eklemlere olan minör travmalar ve çeşitli sitokinlere bağlı stresin neden olduğu inflamatuvar yanıt normal pyrin varlığında inhibe edilebilirken, AAA'lı hastalardaki 4 mutant pyrinin varlığında bu yanıtın kontrol edilemediği sanılmaktadır (14). MEFV gen ürünü olan pyrin fonksiyonunun anlaşılmasıyla sadece AAA patogenezi değil aynı zamanda genel olarak inflamasyon döngüsü de aydınlatılabilecektir. Pyrinin yaygın olarak olgun nötrofillerde eksprese edilmesi bu proteinin muhtemelen inflamasyon mediatörlerinin down regülasyonunu sağladığını düşündürmektedir (15). Nötrofiller akut inflamasyonun ana hücreleri olduğundan, pyrinin bu hücrelerdeki rolü önemli olabilir. Burada diğer önemli bir nokta ise şudur; sinovyal ve peritoneal hücrelerdeki pyrin ekspresyonunun yetersizliği bu proteinin doku spesifik tarzda etkili olmadığını göstermektedir (16). AAA hastalarında MEFV mRNA ekspresyonu sağlıklı kişilere göre düşük düzeyde bulunmuştur (17). Mutasyon nedeniyle pyrinin görev yapamaması, kontrolsüz nötrofil aktivasyonuna ve bu hücrelerin serozal dokulara göçüne neden olabilir. Bununla birlikte hedefin niçin serozal dokular olduğu açıklık kazanmamıştır (16).

AAA ait güncel veri tabanında 186 gen değişimi bildirilmiştir. (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/search.php>) (18). Geçmişte yapılan çalışmalarda öncelikle üç major mutasyon (M680I, M694V ve V726A) klinikle sıkı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (19-21). Özellikle M694V mutasyonunun homozigotluğu hastalığın ağır seyretmesi (semptomların erken yaşta başlaması, kısa

aralıklarla atakların tekrarlanması, tedavi amacıyla yüksek doz kolşisin kullanma zorunluluğu gibi) ve bu mutasyona sahip bireylerde amiloidoz gelişimi arasında bağ kurulmuştur (22-24). Yapılan çalışmalarda amiloidoz gelişimi için sadece M694V mutasyonunun değil diğer mutasyonların da etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Günümüzde AAA hastalığının şiddeti ve en ağır komplikasyonu olan amiloidoz gelişiminde MEFV geni mutasyonlarının yanı sıra bazı düzenleyici genlerin ve netlik kazanmayan çevresel faktörlerin varlığı tartışılmaktadır (25).

2.1.3. Klinik Özellikleri

Hastalık tipik olarak zaman zaman tekrarlayan nöbetlerle seyreder. Nöbetler genellikle karın ağrısı ve/veya göğüs ağrısı ve/veya eklem ağrısı ve/veya şişliği ile bunlara eşlik eden ateşten oluşur. Bu nöbetlerin sıklığı ve süresi hastadan hastaya değiştiği gibi aynı hastada da değişiklik gösterir. Kimi zaman ayda 1-2, bazen de birkaç ayda bir ortaya çıkabilir. Ayrıca aynı hastanın bir atağında karın ağrısı, diğerinde ise eklem tutulumu gibi değişik tablolar görülebildiği gibi atakların şiddeti de birbirinden farklıdır. Bu özellikler tanının gecikmesine yol açar. Klasik olarak nöbetlerin süresi 12 saat ile 4 gün arasında değişir. Hastalar genellikle atakları başlatan bir etken tarif etmezler ancak AAA ataklarının bazı hastalarda menstruasyon, duygusal stres veya ağır fiziksel aktivite dönemlerine rastladığı görülür (21).

AAA hastaları klinik olarak iki fenotipe ayrılır. Hastalarının büyük bir çoğunluğunda ateş, karın ağrısı ve inflamasyon atakları gibi semptomlar gözlemlendikten sonra amiloidoz gelişimi görülmektedir. Bu tip hastalar fenotip I olarak gruplandırılmaktadır. Bazı vakalarda ise AAA semptomları ortaya çıkmadan ileri yaşlarda (13-15 yaş) renal amiloid geliştiği gözlenmektedir. Fenotip II olarak gruplandırılan bu hastalarda amiloidoz oluşana kadar hastalık asemptomatiktir (25).

AAA'nın en önemli özellik ataklar arasında asemptomatik olmasıdır. En sık görülen atak tipi karın ağrısı ve ateşle seyreden tiptir. Soğuk ortam yağlı yiyecekler ve gebeliğin de atakları arttırabileceği ileri sürülmüştür (26). Ataklar çoğunlukla 1-3 gün sürer. Hastaların yarıya yakını yılda 10-30 atak geçirir. Ataklar arasında asemptomatik dönem izlenir. Hastalık, genellikle çocukluk döneminde veya genç erişkinlikte ortaya çıkar. Hastaların %75'i ilk 10 yaşta, %80'i ilk 20 yılda atakla

karşılaşır, 40 yaşından sonra ilk atağın görülmesi çok seyrek (27). Hastalığın başlangıç yaşının geç olması, klinik olarak daha iyi seyirli bir hastalığa işaret eder.

Ateş, hastaların ortalama %90'ında görülür. AAA'da atak süresince ateş genellikle 38 dereceden yüksektir. Birkaç saatten 4 güne kadar yüksek kalabilir fakat genellikle 24 saatte düşer. Kolşisin kullanan hastalarda nöbetlerinde ateş olmayabilir (21,28).

Abdominal ataklar, hastalarda gözlenen en yaygın semptomlardandır ve yaklaşık %90'ında gözlenir. Yaygın abdominal ağrı olabileceği gibi abdominal bölgeyi tutan kas ağrıları ve apandisit benzeri tüm karın bölgesine yayılan ağrılar da olabilir. Atak ardından hastaların %30'a yakınına diyare gözlenir. Bu semptom genelde 2-20 saat içerisinde hafifler ve ortalama 24-48 saat içerisinde kaybolur (21,28). Akut batın tablosu ile karışabilir ve hastaların yarısına bu nedenle apendektomi endikasyonu konulur. Atak sırasında cerrahi olarak açılan hastaların peritonunda, hiperemi ve az miktarda nötrofilden zengin eksuda vardır. Akut inflamasyon sırasında peritonda oluşan nötrofilden zengin eksudanın organize olması fibroz adezyonlara ve bu adezyonlarda nadiren mekanik ileus oluşumuna neden olabilir (29). Bazı hastalarda subileus, bazılarında da asit oluşumu ve AAA'lı bazı kadın hastalardaki sterilite bu durumla açıklanabilir. Hastaların geçmişinde genellikle steril inflame peritonit dışında negatif olarak sonuçlanmış apendektomi, eksploratis laparotomi ve laporoskopi bulunur (30). Karın ağrısı ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında çok sayıda hastalık olmasına rağmen AAA hastalarının şikâyetlerinin 20 yaşından önce başlaması nedeniyle hastayı ilk değerlendiren doktorlar genellikle akut apandisit düşünmektedir. Hatta bu dönemlerde apendektomi oranı %40'lara ulaşabilmektedir (30). Ancak ateş ve ağrının kendiliğinden gerilemesi veya apendektomi sonrasında tekrarlaması diğer tanılara yöneltmektedir. Nadiren kronik abdominal hastalık görülür. Bu vakalarda asit, sklerozan peritonit saptanır(31). Atak bitiminde kısa süreli bir ishal olabilir, dışkıda aynı zamanda gizli kan bulunabilir.

Plevral ataklar, hastaların %15-30'unda plevral atak oluşur. Ataklar akut şekilde gelişir, solunum seslerinde azalma gözlenir. Genellikle tek taraflı yan ağrısı şeklindedir. Hastanın nefes almasını engelleyebilir. O sırada bir akciğer grafisi çekilebilirse tutulan tarafta kosto-frenik sinüsün silikleştiği ve ufak bir sıvının

biriktiği gösterilebilir. Atak sonrası ise bu bulgular sekel bırakmadan tamamen kaybolur (32). Vakaların %1'inden azında perikardit görülür. Konstrüktif perikardit ve tamponat nadirdir. Diğer serozal yüzeylerin sık tutulmasına rağmen perikardın nadir tutulmasının nedeni bilinmemektedir (33).

Perikardit ataklarında retrosternal ağrı, EKG'de ST elevasyonu, ekokardiyografide perikardiyal efüzyona dair kanıtlar veya göğüs radyogramında kalp gölgesinde geçici genişleme görülebilir. Ekokardiyografi bulguları olguların %25'inde belirlenebilir. Bu atakların sıklığı çeşitli etnik kökenler arasında farklılık gösterip Ermenilerde en sık (%87), Türk'lerde (%35) ve Arap'larda (%33) daha azdır (34).

Artiküler ataklar, AAA'da en yaygın olan ikinci semptom olup vakaların %75'inde görülür. Bu bulgular Kuzey Afrika kökenli Yahudiler'de en sık olup, Irak kökenli Yahudiler'de, Ermeni ve Türkler'de olduğu gibi daha düşük sıklıkta görülür. Çocuklarda erişkinlerden daha sık olup hemen her zaman o atakta bir eklem tutulması şeklindedir. Bazı olgularda diğer bulgular gelişine kadar, yıllarca tek başına artrit atakları görülebilir. Yetişkin dönemde başlayan AAA'ı olan hastalarda artrit görülme sıklığı, çocukluk çağında hastalığı başlayanlara göre önemli derecede düşüktür (35). Türk AAA çalışma grubu verilerine göre artrit görülme sıklığı %47.4'dür. Artrit dışındaki artralji, myalji gibi diğer belirtiler de değerlendirmeye alındığında hastaların %72 sinde kas-iskelet sistemi bulgularının ortaya çıktığı görülmektedir (36). Akut olarak yüksek ateş eşliğinde genelde 24 saat sürer. Genellikle diz ve ayak bileği daha az sıklıkta omuz dirsek ve el bileği gibi bölgeleri tutar ve 24-48 saat içerisinde kaybolur (36,37). Tutulan bölgeler oldukça ağrılıdır ve eklem hareketlerini kısıtlayabilir. Kısmen kızarıklık ve ısı artışı gözlemlenebilir. Ataklar hafif travmalarda ve yoğun efor sarf edilen yürüyüşlerle daha çok ortaya çıkar. Synoviyal sıvı steril ve nötrofil içeriği açısından oldukça zengindir. AAA'nın klasik eklem tutulumu akut monoartritir. Çok nadiren oligoartiküler tutulum görülebilir. Genellikle alt taraf eklemlerini, özellikle ayak bileği ve dizi tutar. Sık görülen eklemlerin yanı sıra omuz, temporomandibular ve sternoklavikular eklemler de etkilenebilir. Bu atakların üçte birinde eklem üzerinde ağırlı bir eritem ortaya çıkar. Bu özellikle iç ve/veya dış malleol etrafı, bazen ayak sırtı üzerinde gelişir. Eklem çok şişebilir, sıcak ve ağrılıdır. Birkaç gün, bazen bir hafta kadar sürüp tamamen normale

döner. Artriti olan hastalarda erizipel benzeri eritem, myalji ve vaskülit, artriti olmayanlara göre daha sık ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kas iskelet sistemi belirtilerinin sıklığı ile kolşisin tedavisine yanıtızsızlık, AAA atak sıklığı ve amiloidoz sıklığı arasında ilişki olduğu görülmüştür. Tekrarlayıcı monoartrit atakları AAA dışında başka hastalıklarda da (gut ve palindromik romatizma gibi) görülebilir. Özellikle tek bulgusu tekrarlayıcı monoartrit olan hastalarda ayırıcı tanıda zorluklar yaşanabilir. Akut atak sırasında direk grafilerde kemik yapılarında herhangi bir değişiklik bulunmaz. Bazı hastalar özellikle ayaklar ve üst ekstremiteleri içine alan yaygın eklem ağrısından yakınır. Hastaların %10 kadarında ise eklem tutulumu subakut ya da kronik bir seyir gösterir. Bu tipte de yine alt taraf eklemlerinde monoartrit görülür. Sıklık sırasına göre diz, ayak bileği, kalça, dirsek ve el bileği tutulur. Bazen birkaç ay, bazen bir yıl kadar sürebilir. Bunların bir kısmı sekelsiz düzelirken bir kısmında eklem harabiyeti ortaya çıkabilir. Nadir olarak artroplasti gerekebilir. Haftalar veya aylar sonra ağrı ve inflamasyon kendiliğinden azalır. Kronik eklem hasarı nadiren oluşur. Dizlerde genellikle normal fonksiyon yeniden kazanılır. Kalça eklemindeki kronik inflamatuvar monoartrit genellikle aynı eklemdaki tekrarlayan ataklar veya uzamış artrit sonrasında ortaya çıkar. Bazı hastalarda sessiz olarak da gelişebilir. Radyolojik olarak eklem aralığında belirgin daralma, femur başında en belirgin olacak şekilde lokal ve bölgesel osteopeni ve bazen de femur başı çevresine yerleşen osteofitler görülebilir (35). Yine hastaların az bir bölümünde ankilozan spondilite benzer bir tablo gelişebilir. Oldukça sık rastlanan bir bulgu da iltihap bulguları olmaksızın ortaya çıkan bacak ağrılarıdır. Çok ayakta kalmakla artan ve hastayı oldukça rahatsız eden bu ağrılar tedaviyede çok iyi yanıt vermezler (10). Kısa ya da uzun süreli tekrarlayıcı monoartrit atakları dışında, akut veya kronik, simetrik iki eklem artriti, juvenil idiyopatik artrite benzeyen poliartiküler simetrik artrit, akut romatizmal ateşe benzeyen oligoartiküler asimetric artrit ve ellerin küçük eklemlerinde ortaya çıkan tekrarlayıcı artrit tipleride tanımlanmıştır. Oligoartiküler tutulum, küçük eklem tutulumu ve gezici artrit tablolarında AAA dışındaki diğer hastalıkların düşünülmesinde yarar vardır (33). Artrit ile genotip arasında bir ilişki mevcuttur. M694V homozigotlarda artrit bulgusu diğer mutasyonları taşıyanlardan daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Türklerde ve Sefardik Yahudilerde en sık görülen mutasyon M694V'dir. M694V mutasyonu

taşıyan Türk çocukların %44'ünde artrit ortaya çıkarken M680I mutasyonu taşıyan çocuklarda ise sadece %4 olarak saptanmıştır (1,35). AAA'lı hastalarda eklem tutulumunun daha nadir bir şekli de HLA-B27'nin negatif olduğu spondiloartropatidir. AAA ile ilişkili spondiloartrit çocukluk veya erişkin dönemlerinde ve daha çok erkek hastalarda ortaya çıkar. Ana yakınma olan inflamatuvar bel veya sırt ağrısına bazı olgularda inflamatuvar boyun ağrısı da eşlik edebilir. Ancak göğüs ön duvar ağrısı ve ekspansiyonda azalma gözlenmez. Radyolojik olarak önemli derecede omurga tutulumu (sindesmofitler, bambu kamışı görünümü) yoktur (35). Sakroileit iki veya tek taraflı gelişebilir. Spondiloartropati kolşisin tedavisine yanıt vermez, ancak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve ikinci basamak antiromatizmal ilaçlar ile tedavi yararlıdır (29,33).

Kas ağrısı, AAA'nın sık görülen bulgularındandır. Çocuk hastaların %10'unda orta derecede kas ağrısı gözlenmektedir. Özellikle bacaklarda diz altı bölgesinde fiziksel egzersiz sonrası bir gün ve daha az süreli ağrılar oluşur. Ağrı sıklıkla ciddi olmayıp fizik egzersiz ve uzun süre ayakta kalma sonrası ortaya çıkar. Birkaç saatten bir güne kadar uzayabilir. Hatta bazen 3 haftadan daha uzun bile sürebilir. İstirahat veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla düzelir (38). İlk kez Langevitz ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptıkları bir çalışmada AAA hastalarında febril miyalji sendromu tanımlanmıştır. Bu sendrom ciddi kuvvet kaybına neden olan kas ağrısı ve buna eşlik eden uzun süreli hafiften 38,5°C'ye çıkabilen ateş, periton irritasyonu olmaksızın karın ağrısı, saatte 100 civarında saptanan eritrosit sedimentasyon hızı, lökositoz ve hiperglobulinemi eşlik eder. Purpura ve diyare de görülebilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi edilemez (39). Elektromyografide (EMG) ve kas biyopsisinde anormal bir bulguya rastlanmaz. Genellikle hastaların ataklar arası dönemlerinde özellikle baldır kaslarında şiddetli kas ağrısı ile ortaya çıkar. Kolşisine de yanıtıdır. 1mg/kg dozunda verilen prednizona hızlı yanıt verir. Bu grup hastaların hemen hepsini çocuk hastalar oluşturur. Hiperglobulinemi, vaskülitik döküntü, nefrit ile birlikte olması ve steroide yanıt vermesi nedeniyle patogenezinde otoimmunitenin suçlu olduğu düşünülmektedir (40). Kolşisinin neden olduğu myopati özellikle azotemisi olan ve siklosporin kullanan hastalarda görülür. Kas enzimleri yükselir, EMG de

anormallikler vardır. Biyopside otofajik vakuoller ve lizozomların agregasyonu gözlenir (40).

Cilt bulguları, genelde sıklıkla karşılaşılan deri bulgusu bacak ön yüzünde, ayak bileğinde veya ayak sırtında deriden kabarık tek taraflı, sıcak hassas, keskin sınırlı kırmızı plaklarla seyreden erizipel benzeri eritem olarak adlandırılan döküntülerdir (37). Bunun dışında ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum da AAA'da görülebilen mukokütanöz lezyonlardır. Ayrıca yüz, gövde ve ekstremitelerde multipl eritemler görülebilir (29).

Vaskülit, AAA hastalarına anlamlı şekilde eşlik eder. Özellikle çocukluk çağının en sık görülen vaskülit olan Henoch-Shönlein purpurası (HSP), AAA'lı olanlarda normal popülasyona oranla 3 kat daha sık ortaya çıkar. AAA ile birlikte HSP'lerin çoğunun AAA kliniğinden önce başlaması nedeni ile özellikle riskli gruplarda HSP olan çocuklarda AAA araştırılmalıdır. İzole HSP'ye göre AAA ile birlikte olan HSP kliniği daha erken başlamaktadır, ancak vaskülit gidişi yönünden fark yoktur (41). Buradaki vaskülitin patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immun kompleks mekanizması üzerinde durulmaktadır. Benzer şekilde poliarteritis nodosa (PAN)da AAA'da anlamlı olarak daha sık görülmektedir. Özdoğan H. ve arkadaşları kendi serilerinde HSP sıklığını %7.2, PAN sıklığını ise %0.8 olarak bildirmişlerdir (41). AAA'lı hastalarda PAN daha küçük yaşlarda ortaya çıkmaya ve perirenal hematomla komplike olmaya meyillidir. Ani başlayan karın ağrısı, karında palpabl kitle, hipotansiyon ve hemoglobin düşmesi perirenal hematoma önemli belirtileridir. Erken yaşta gelişen PAN ve perirenal hematoma birlikteliğinde mutlaka AAA araştırılmalıdır. AAA ve Behçet'in birbirine benzeyen bazı özellikleri ve birlikte görüldüklerine dair yayınlar vardır ancak aralarındaki ilişki net olarak bilinmemektedir (42).

Daha az sıklıkta görülen atak tipleri ise tekrarlayan perikardit, orşit, aseptik menejit, uzamış febril miyalji, nadiren de sadece ateş ataklarıdır. Ayrıca hastaların %30 ila %50'sinde splenomegali tanımlanmıştır ve bu hastaların rektal biopsilerinde amiloidoz negatif bulunmuştur. Dalak büyümesi amiloidoz olmadan da gelişebilmektedir (38). Karaciğer tutulumu ise hemen tamamen amiloidozise sekonderdir. Karaciğer tutulumu AL tipi amiloidozisde AA tipi amiloidozise göre

belirgin olarak daha fazladır. %5 oranında kolestatik sarılık gelişebilir ve prognozu kötüdür (43).

2.1.4. Laboratuar Bulguları

Ataklar sırasında çok artmış bir akut faz yanıtı vardır. Sedimentasyon artar, lökositöz oluşur, CRP, fibrinojen değerleri yükselir. Bunların arasında en güvenilir olan CRP, atakların tümünde yüksek olarak bulunur. Buna karşılık ferritin düzeyleri ve trombosit sayısı normal sınırlardadır. İdrar analizi genellikle amiloidozu olmayan hastalarda normaldir. Atak sırasında geçici hematuri ve proteinuri olabilir. Ataklar geçtikten sonra akut faz yanıtı ya normale döner ya da hastaların en az üçte birinde azalmakla birlikte normal sınırların üzerinde bulunabilir. Eklem sıvısı yüzeysel sinovit özelliği gösterir. Bol lökosit bulunabilir, akışkanlık kötüdür ancak mürin pıhtısı çok parçalanmaz. Bazı yayınlarda immunoglobulin düzeylerinin atak döneminde hafif arttığı bildirilse de Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasında immunoglobulin düzeylerinde atak dönemi ve ataksız dönem arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (44). Atak döneminde IL-10, IL-6, IL-2 ve TNF-alfa düzeyleri yükselmektedir (45). IL6'nın ataklar arasındaki dönemde de kontrol grubundan yüksek olduğu ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (46). Laboratuar bulgularında olduğu gibi hastalığa özgül görüntüleme yöntemi veya bulgusu yoktur. Amiloidozlu böbrekler normalden daha büyüktür. Bilgisayarlı tomografide böbrekler, nefrotik dönemde hipodens, üremik dönemde ise hiperdens olarak görüntülenir (40).

2.1.5. Genetik

Hastalıktan sorumlu tutulan MEFV geninde özellikle ekzon 10'da tüm etnik gruplarca, farklı oranlarda olsa da, paylaşılan 4 temel nokta mutasyon tanımlanmıştır. Bunlardan en sık görüleni M694V mutasyonudur. Diğerleri ise V726A, M680I, M694I'dır. Ayrıca ekzon 2'de bulunan E148Q mutasyonu da sık görülenlerden birisidir. Bugüne kadar yaklaşık 186 kadar gen değişimi tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar ise taşıyıcı kromozomların %80-85'inde gösterilebilmektedir. Dolayısıyla AAA kliniği olan hastaların yaklaşık beşte birinde mutasyon gösterilememektedir. Ayrıca serbest toplumda taşıyıcılık oranı yaklaşık %5-10 arasında değişmektedir. Tipik klinik özellikleri taşıyan ve etnik kökeni uygun olan

hastalarda tanı genetik doğrulama olmadan da konulabilir ancak atipik klinik bulgularla ortaya çıkıp aile öyküsü bulunmayan ya da etnik kökeni uygun olmayan hastalarda genetik tetkik tanıyı doğrulamak için gerekebilir (47). Kesin tanı için MEFV geninde her iki alelde de mutasyonun olması gerekmektedir.

2.1.5. Tanı

AAA tanısı klinik bulgular ve hasta izlemiyle konur. Tanının konulabilmesi için hastanın mutlaka atak döneminde ve ataksız dönemde değerlendirilmesi gerekir. Tanı kriterleri içinde geçen **tipik atak**; ateş ile beraber belirli sistemlerin bir ya da birden fazlasının inflamasyonu ile karakterizedir. İnflamasyon peritonit (jeneralize), plevrit (unilateral), perikardit, monoartrit (diz, ayak bileği, kalça) unilateral orşit, erizipel benzeri eritem ve alt ekstremitelerde yaygın miyalji şeklinde olabilir. Tipik atak tanımı içinde inflamasyon bölgelerinde şiddetli ağrının oluşması, atakların tekrarlama (aynı tipte 3 kezden fazla), atakların çoğuna ateş eşlik etmesi (rektal ateş 38 °C'den yüksek) ve atağın kısa süreli olması (12 saat-3 gün) yer alır. **İnkomplet ataklar** ise tipik atak özelliklerinden bir veya birkaçını göstermeyen rekürren ağrılı ataklardır. Bu tip ataklarda ateş normal olabilir, atak daha kısa veya daha uzun süreyi kapsayabilir (6 saatten az ve bir haftadan fazla olmamak kaydıyla). İnflamasyon belirtileri olmadan karın, göğüs, eklem ve skrotal bulgular vardır, hastalar lokalize karın ağrısından yakınır, tipik atakta tarif edilen lokalizasyonlardan farklı eklem tutulumları ve erizipel benzeri eritem görülür. Akut orşit tablosu bilateral olabilir. Sadece üst ekstremitelerde kaslarını unilateral tutan miyalji de inkomplet atak özellikleri arasında yer alır (2). Bu kriterlere göre yapılan tipik ve inkomplet atak tanımlarına uymayan ataklar AAA atağı olarak kabul edilmemelidir.

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Akut inflamasyonla giden olaylarda arttığı bilinen akut faz proteinleri (CRP, fibrinojen, seruloplazmin, haptoglobülin, serum amiloid A proteini, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre sayısı) atakta artar ve atak sonrasında normale döner.

AAA hastalığında görülen bulgularının pek çoğunun AAA'ya özgü olmaması ve bulguların pek çok hastalıkta da görülebileceği gerçeği bu hastalığın tanısında zorluklarla karşılabileceği gerçeğini ortaya koymaktadır. Günümüzde hastalığın tanısında klinik bulgular, aile öyküsü ve moleküler tarama birlikte kullanılmaktadır. Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olup bunlar içinde en sık kullanılan Tell-Hashomer kriterlerdir. Tell-Hashomer kriterlerinin yanısıra kullanılan bir başka kriter de Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen yeni kriterlerdir (48).

Tablo 2.1. Tell-Hashomer tanı kriterleri

Tell-Hashomer Kriterleri
Major kriterler
<ol style="list-style-type: none">1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları2. Predispozan hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması3. Sürekli kolşisin tedavisine anlamlı yanıt
Minör kriterler
<ol style="list-style-type: none">1. Tekrarlayan ateş atakları2. Erizipel benzeri eritem3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Kesin tanı:

- 2 major veya 1 majorle birlikte 2 minör kriter varlığında,
- 1 major ve 1 minör kriter varlığında olası tanı konulabilir

Tablo 2.2. Livneh ve arkadaşlarının önerdiği yeni kriterler

Majör Kriterler
Tipik ataklar (≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması)
<ol style="list-style-type: none">1. Yaygın peritonit2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)4. Yalnızca ateş5. İnkomplesit abdominal ataklar
Minör Kriterler
<ol style="list-style-type: none">1. İnkomplesit göğüs atakları2. İnkomplesit artrit atakları3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı4. Kolşisine iyi yanıt
İnkomplesit ataklar
<ol style="list-style-type: none">1. Vücut ısısının $<38^{\circ}\text{C}$ olması2. Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta)3. Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması4. Lokalize abdominal ataklar5. Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu
Destekleyici Kriterler
<ol style="list-style-type: none">1. Ailesinde AAA bulunması2. Etnik köken3. Atakların 20 yaşından önce başlaması4. Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi5. Atakların kendiliğinden geçmesi6. Ataklar arası semptom olmaması7. Geçici enflamasyonu gösteren anormal test cevabı8. Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi öyküsü10. Akraba evliliği

Kesin tanı:

- 1 major kriter veya;
- En az 2 minör kriter veya;
- 1 minör 5 destekleyici kriter veya;
- 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5'inden 4 tanesinin olması gerekir(40).

Genetik analizin tanı açısından arada kalan hastalarda yapılmasında yarar vardır. Tekrarlayan ateş öyküsü olan hastaların önemli bir kısmı aile öyküsü ve klinik özellikleri ile tam bir tanıya oturmadıkları gibi, bazen genetik test bile doktoru yönlendirmeyebilir. Diğer bir tanı yönteminde kolşisin tedavisine verilen yanıtıdır. Bu yöntemde AAA düşünülen hastaya 1mg/gün dozunda kolşisin başlanır ve 6 ay süreyle izlenir.

- Bu süre içinde hastanın atakları devam ederse sırasıyla 1.5 mg/gün, 2.0 mg/gün dozlarına çıkılır.
- 6 ay süreyle atak olmadığı görüldüğünde tedavi kesilir.
- Tedavi kesildikten sonra 1 yıl içinde atak tekrarlırsa AAA tanısı konulur; atak tekrarlamaz ise test yardımcı değildir.
- 2.0 mg/gün kolşisin kullanımına rağmen ataklar sürerse test yardımcı değildir (40).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

AAA ile klinik benzerlik gösteren başka kalıtsal hastalıkların da olduğu bilinmektedir. Otoinflamatuvar olarak tanımlanan bu hastalıklara periodik ateş sendromları adı verilmektedir. Sürekli ateş, otonomik disregülasyon ve tekrarlayan viral enfeksiyona bağlı ateş nedenleri dışlanmalıdır. Periyodik ateşe yol açan diğer klinik durumlar ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Bunlar:

1. TNF reseptörü ile periyodik sendrom: TNF-Reseptör Associated Periodic Syndrome (TRAPS)
2. Hiper IgD Sendromu (HIDS)
3. Kriyopirin ile ilgili periyodik sendrom. Cryopyrin Associated Peridic Syndromes (CAPS)
4. Ailevi soğuk otoinflamatuvar sendrom: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)
5. Muckle –Wells Sendromu (MWS)

6. Kronik infantil nörolojik kütenez artropati sendromu: Chronic infantile neurological cutaneous and articular/ Neonatal-onset multisystem inflammatory disease CINCA/NOMID
7. Piyojenik steril artrit-pyoderma gangrenosum ve akne sendromu: Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne syndome (PAPA)

Bu hastalıkların genetik temellerinin aydınlatılması sayesinde apoptoz, inflamasyon ve kontrol mekanizmaları hakkında yeni bilgiler edinilmektedir.

2.1.7. Tedavi

Hastalığın hemen hemen tek tedavisi kolşisindir. Kolşisin hem atakların ortaya çıkmasını, hem de amiloidoz gelişmesini önler. 1960'larda yayınlanan yazılarda kolşisinin AAA ataklarını durdurmadığı bildirilmektedir. Bunun nedeni kolşisinin o dönem sadece ataklarda kullanılmasıdır. 1972 yılında ise E. Özkan (49) ve SE. Goldfinger (14) farklı 2 dergide kolşisinin ataklardan bağımsız olarak sürekli kullanıldığı takdirde AAA ataklarını kontrol altına alınabildiğini bildirmişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarla da kolşisin profilaktik olarak kullanılmasının amiloidoz gelişmesini de engellediği gösterilmiştir. Kolşisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber mikrotübüller etki ettiği düşünülmektedir. Pirin proteinlerinin de hücre içinde özellikle sitoplazmada mikrotübüller ve aktin ile eş lokalizasyon göstermesi bu görüşü destekler.

Kolşisin çocuklarda 1 mg/gün, erişkinlerde ise 1.5 -2 mg/gün dozlarında kullanılır. Hastaların yarısında ataklar tamamen ortan kalkarken, %40-45 kadarında da atak sayısı ve şiddeti anlamlı olarak azalır. Hastaların %5 kadarında ise kolşisin atakları baskılamakta yetersiz kalmaktadır. Ancak bu hastalarda amiloidoz gelişimini engellediği gösterilmiştir. Hastaya ve aileye ilacın yakınma olsun ya da olmasın sürekli olarak kullanılmasının ne kadar yaşamsal olduğu mutlaka anlatılmalıdır. Tedaviye gebelik sırasında da devam edilmektedir. Gerek görülürse amniosentez yapılabilir. Bazen tedaviye ara vermeyi gerektirecek kadar fazla yakınma olabilir. O zaman ufak doz başlayıp yavaş yavaş artırmak gerekir. Ayrıca bulantı, kusma nadiren lökopeni ve trombositopeni yapabilir. Diğer bir istenmeyen etki ise miyozittir. Özellikle renal tutulması olan hastalarda ortaya çıkabilir. Bu nedenle

hastalarda kolşisin dozu renal klerense göre ayarlanmalıdır. Kolşisin öncesi dönemlerde kısırlık, özellikle kadınlarda sık olan bir yakınma nedeniydi. Tekrarlayan peritonit ataklarına bağlı gelişen periton yapışıklıklarının kısırlığın önemli bir nedeni olduğu düşünülmekteydi. Düzgün kolşisin tedavisi altında kısırlık bir sorun oluşturmamaktadır. Kolşisin erkeklerde azospermiye neden olduğu eskilerden beri tartışılan bir konudur. Ancak yapılan çalışmalar kolşisinin bu etkisinin tedavi dozlarının çok üstünde ortaya çıktığını göstermektedir. Erkeklerde görülebilen infertilitenin bir diğer nedeni ise testislere yerleşen amiloidozdur.

Atak başladıktan sonra verilen hiçbir ağrı kesicinin yararı olmamaktadır. Ayrıca atak başladıktan sonra kolşisin dozunun artırılmasının da bir yararı yoktur. Esas olan atağın gelişmesini düzenli olarak kolşisin kullanarak engellemektir. Yılda 2-3 kez tam kan sayımı ve idrar tahlili ile hasta izlenmelidir. Kolşisine cevap vermeyen hastalarda, özellikle anakinra güncel tedavide yer alabilmektedir (50). Diğer taraftan interferon alfa veya TNF alfa inhibitörü olan etanersept kullanılabilir.

Anakinra (*Kineret*), RA ve diğer bazı romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan biyolojik bir ilaçtır (51). Anakinra RA'de, erişkin Still hastalığı, gut, yalancı gut, juvenil artrit, AS ve AAA gibi hastalıklarda diğer tedavilere yanıt alınmadığı durumlarda kullanılmaktadır (52). Anakinra da diğer biyolojik ilaçlar gibi pahalı bir tedavi seçeneğidir. İnflamasyonu ortaya çıkaran en önemli nedenlerden biri, vücuttaki IL-1 denen proteinin miktarındaki aşırı artıştır. Anakinra, IL-1 denen bu proteine bağlanarak onun olumsuz etkilerini göstermesini engeller. Sonuçta inflamasyonu ve hastalık bulgularını yatıştırır. Anakinra'nın etkisi RA'de 4-6 haftada çıkar (51). Erişkin Still Hastalığı, gut, AAA ve diğer otoinflamatuvar hastalıklarda ise hemen gözlenir (52,53).

2.2. Sekonder Amiloidoz

Sekonder amiloidoz, reaktif amiloidoz ya da AAA tip amiloidoz, kronik inflamatuvar hastalıklarla bir arada görülen bir amiloidoz türüdür. Literatürde "reaktif amiloidoz" terimi daha sık kullanılmaktadır. Daha önceleri tüberküloz, kronik bronşit, osteomyelit gibi enfeksiyon hastalıkları, reaktif amiloidozun en sık nedeni olarak kabul edilmekteyken bu hastalıkların etkin antibiyotiklerle tedavilerindeki

başarılarından sonra kronik enfeksiyonlar reaktif amiloidoz nedenleri arasında ilk sırayı romatizmal hastalıklara bırakmıştır (54). Avrupa ülkelerinde romatoid artrit reaktif amiloidozların en sık nedeni olarak bildirilirken ülkemizde romatoid artrit için çok "Ailevi Akdeniz Ateşi" reaktif amiloidozun en sık nedeni olarak bildirilmektedir (55,56).

AAA'de olay plevra, periton ve sinoviyum gibi dokuları etkileyen inflamatuvar reaksiyondur. Nötrofil ve monositlerde eksprese olan marenostin/pyrin vücudun inflamatuvar cevabında önemli role sahiptir. Pyrinin normal fonksiyonunun ya mikrotübül veya adhezyon molekülleri gibi proinflamatuvar mediatörleri baskılayarak veya C5a inhibitör veya lipokortin 1 gibi anti-inflamatuvar mediatörleri artırarak gösterdiği düşünülmektedir. Pyrindeki mutasyonun mikrotübüller aktivasyona ve nötrofillerin inflamatuvar bölgeye göçüne yol açmaktadır. Ayrıca interlökin 1- β ve nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) aktivasyonunda olmaktadır. İnflamatuvar yolların aktivasyonu ve artmış IL-1 β düzeyleri karaciğerde özellikle de C-reaktif protein (CRP) ve Serum Amyloid A (SAA) proteinlerinin artırmaktadır. Normalde fizyolojik olarak SAA'nın parçalanması sırasında küçük peptidlere ayrılması beklenirken, inflamasyonda substratın düzeyi sistemin parçalama kapasitesini aştığında yetersiz yıkım amiloidojenik yapıların oluşmasına yol açmaktadır (şekil-2). SAA'nın amiloid fibrillerine polimerizasyonu AA proteinin C terminalinin ayrılması ile olmaktadır. SAA'nın degradasyonunda birçok proteaz rol oynar: trombin, kallikrein, plazmin, elastaz, kollajenaz, katapsin B, D ve G gibi, SAA önce antijenik özellikleri amiloid A'ya benzeyen ara forma, ardından amiloid A proteine dönüşür.

Günümüze kadar yapılan çalışmalar AAA'da amiloidoz gelişiminde etnik, çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğunu göstermiştir. Hastalık moleküler yapısından bağımsız klinik olarak tanımlandığında üç farklı tip belirlenmiştir. Bunlardan fenotip I hastalığın tipik özelliklerini taşıyan ve mutasyonları saptanan hastalardır. Fenotip III mutasyonu olup, hastalık aktivitesi olmayan bireylerdir. Fenotip II ise öncesinde hiç atak geçirmemiş olup renal amiloidozla gelen hastalardır. Fenotip II hastalarının tanımlanması ile AAA'de amiloidoz gelişiminde hastalığın süresi, sıklığı ve şiddetinin etkili olmadığı anlaşılmıştır (2).

AAA fibrillerinin patolojik etkileri böbreğin yapısını bozmasında kaynaklanmaktadır. En sık görülen formu ise nefrotik sendrom ve ardından da üreminin gelişmesidir. Hematüri ve hipertansiyon nadir görülen bulgulardır. Böbrek amiloidozu olan hastalarda renal ven trombozuna bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilir. AAA hastalarını tehdit eden en önemli komplikasyon renal amiloidozistir. AAA'lı çocuklarda gelişen amiloidozisin prognostik faktörleri Saatçi ve arkadaşları tarafından geniş hasta serileri kullanılarak belirlenmiştir (57). Erkek cinsiyet olma, ailede amiloid öyküsü, anne-baba akrabalığı, artrit, persistan mikroalbuminüri ve P2 mikroglobulinüri amiloidozis için kolaylaştırıcı ve önceden tahmin etmede fikir verici faktörler olarak tanımlanmıştır (57). Amiloid tanısı tutulan organın biopsisinde amiloid birikiminin gösterilmesi ile konur. En sık renal ve rektal biopsi kullanılmaktadır.

Gastrointestinal amiloidoz tamamen asemptomatik olabileceği gibi, mide ve barsak tutulumuna bağlı malabsorbisyon, ishal veya kabızlık şeklinde de görülebilir.

Kardiyak amiloidoz nadir görülmekle birlikte konjestif kalp yetmezliği ya da ritm düzensizlikleri şeklinde karşımıza çıkabilir. Sekonder amiloidozda survi primer amiloidoza göre daha iyi olduğu bilinmektedir (57). Nadiren hastalar böbrek bulguları olmadan organomegali (hepatomegali, splenomegali) ile başvurabilirler. Dalakta depolanma sık olmakla birlikte genellikle dalak palpabl değildir. Olguların üçte birinde adrenallerde, yaklaşık dörtte birinde ise karaciğerde depolanma izlenmesine rağmen son döneme kadar fonksiyonlarında bozulma izlenmez. Ayrıca AAA amiloidozu diğer formlarda olduğu gibi artropati ve ya da nöropatiye yol açmaz.

2.3. AAA'lı Hastalarda Kardiyovasküler Riskler

AAA atakları, inflamasyonun çeşitli belirteçleri ile ilişkilidir. Bu ilişkiler; klinik olarak etkilenmiş bölgelerde ateş ve ağrının gelişimi, histolojik olarak serozal membranlara polimorfonükleer lökositlerin saldırısı ve serolojik olarak IL-6 ve TNF'nin çözümlü reseptörlerinin yükselmiş seviyeleri ile sitokin kaskadının aktivasyonu ve özellikle fibrinojen, CRP, SAA, fosfolipaz A ve akut faz plazma proteinlerinin artan üretimini yansıtır (59). Yükselmiş serum CRP seviyeleri iskemik

stroke ve miyokardiyal enfarktüsün belirteçidir. IL-6 ise ateromatöz plaklar içinde makrofaj ve monositlerin toplanması ile ilişkili bulunmuştur (60).

Kardiyovasküler hastalıklar için inflamasyon, aterosklerozun anahtar bileşenidir. Bu yüzden inflamatuvar ya da anti-inflamatuvar sitokinleri kodlayan genler gelişen ateroskleroz riskini görüntülemek için iyi bir belirteçtirler. Pirinin proinflamatuvar alleli (A2080G/M694V), anti inflamatuvar IL-10 sitokin (A108) ve proinflamatuvar TNF- α (-G308A), akut miyokart enfarktüs hastalarında aşırı temsil edilirken, yaşlı bireylerde oldukça az temsil edildiğini göstermektedir. Bununla birlikte yaşa bağlı kontrollerde orta değerinde temsil edilmektedir (61). İnflamasyon, aterosklerozun başlangıcında ve gelişiminde önemli bir faktördür (61). CRP, fibrinojen ve SAA gibi akut faz plazma proteinlerinin yükselmiş seviyeleri, vasküler bir riskin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Karotis arter intima-media kalınlığı (IMT) ve genişleyebilirliği yapısal ve fonksiyonel damar duvar özelliklerinin göstergeleridir. Karotis arter IMT yaygın kardiyovasküler hastalıkla ve risk faktörlerinin varlığıyla ilişkilidir (62). Akdoğan ve arkadaşlarının AAA hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada karotis arter IMT'yi sağlıklı kontrol bireyelerine göre oldukça yüksek bulmuşlardır ve AAA hastalarında aterosklerotik vasküler komplikasyonlar için artan bir risk oluşturabileceğini açıklamışlardır (63). Langevitz ve arkadaşları ise AAA hastalarında iskemik kalp hastalıklarının prevalansının %15,5 olduğunu belirtmişlerdir (59).

Genç yaştaki AAA hastalarında subklinik bir miyokardiyal tutulumu düşündüren çalışmalar bildirilmiştir (62). Öte yandan aort ve perikardiyumun bu hastalarda etkilenmediği belirten çalışmalar mevcuttur (64).

2.4. Amiloidozlu Hastalarda Kardiyovasküler Riskler

Amiloidozda kardiyak tutulum en sık primer, senil sistemik ve kalıtsal formlarda görülür. Amiloidoz bir multisistem hastalığıdır. Kardiyak bulgular hiç olmayabilir, göreceli olarak minör olabilir veya hastalığın önde gelen bulgusu olabilir. Açıklanamayan kalp yetmezliği, ekokardiyografide duvar kalınlığı artmış ancak küçük bir sol ventrikül ve EKG'de düşük voltaj saptanan hastalarda amiloidoz akla gelmelidir. Miyokardiyal biyopsi amiloidoz tanısı koymada oldukça duyarlıdır.

Tedavi hem altta yatan hastalığa ve hem de kardiyak komplikasyonlara yönelik olmalıdır.

Amiloidoz; primer (AL), sekonder (AA), familial (AF) ve senil amiloidoz (SSA) olmak üzere 4 tipe ayrılır (65). En sık görülen tip primer amiloidozdur (hafif zincir amiloidozu).Kardiyak tutulum en sık olarak primer amiloidozda görülmektedir. Diğer tiplerinde kardiyak amiloidoz son derece nadirdir. Primer amiloidoz, kalp dışında böbrek, dil, periferik sinirler, lenf nodları, dalak, karpal ligament, eklemler ve deriyi tutmaktadır (66).

Primer amiloidozda klinik olarak kalp tutulumu 1/3 oranında görülürken, perikardiyal tutulum nadirdir. Perikardiyal tutulum gösteren olgularda kardiyak tamponad gelişmesi sık olmayıp bazı olgularda konstriktif perikardit ile restriktif kardiyomiyopati ayrımı gerektirebilecek klinik tablo gelişebilir. Kardiyak amiloidoz, erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmekte olup 30 yaşından önce seyrek olarak görülür (67). Patolojik incelemelerde kardiyak amiloidozda sıklıkla ortaya çıkan bulgular, her iki ventrikül duvarında kalınlaşma, esneklik kaybı (kauçuk sertliği), kapaklarda amiloid madde birikimine bağlı yer yer kalınlaşmalar ve intramural koroner arter ve venlerde amiloid birikimlerinin bulunmasıdır (68). Amiloidoza bağlı kardiyovasküler sistem tutulumu genel olarak 4 ayrı klinik oluşturmaktadır:

1- Kardiyak amiloidozun en sık ortaya çıktığı klinik tablo restriktif kardiyomiyopati şeklindedir (68). Klinik tabloyu sağ kalp tutulumu belirler. Paroksizmal nokturnal dispne olmaksızın periferik ödem meydana gelir. Miyokardın amiloidoz infiltrasyonuna maruz kalması sonucunda ventrikül kompliansı azalır ve ventrikül basınç eğrisinde dip ve plato (karekök işareti) oluşturarak konstriktif perikarditle karışabilen bir klinik tablo ortaya çıkar. Konstriktif perikarditte hızlanmış erken sol ventrikül diyastolik doluş gözlenmesine karşılık kardiyak amiloidozda erken diyastolik doluş belirgin olarak bozulmuştur. Kardiyak amiloidozda ilk planda endomiyokardiyal biyopsi düşünülmez. Abdominal yağ biyopsisi negatif ise yapılmalıdır (66,67).

2- Kardiyak amiloidozda sıklıkla görülen ikinci klinik tablo sistolik disfonksiyona bağlı ortaya çıkan konjestif kalp yetersizliğidir (68,69).

3- Primer amiloidozda görülen üçüncü klinik tabloyu %10 oranında ortaya çıkan ortostatik hipotansiyon oluşturmaktadır. Ortostatik hipotansiyon otonom sinir sisteminde veya kan damarlarında amiloid infiltrasyonuna bağlı olmakla beraber, kalpte ve adrenal bezinin de amiloidozdan etkilenmesi bu klinik tabloyu ağırlaştırmaktadır. Renal amiloidoza sekonder olarak gelişen nefrotik sendromun bir sonucu olan hipovolemi, postural hipotansiyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır (68).

4- Kardiyak impulsun oluşumunda ve iletilmesindeki anormallik en az görünen dördüncü klinik tabloyu oluşturmaktadır. His-Purkinje sisteminin tutulmasına bağlı olarak HV intervalinde uzama ortaya çıkar. Bu olgularda HV intervali uzamasının ani kardiyak ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (69,70).

Primer amiloidozda kardiyak amiloidoz ortaya çıktığında prognoz miyokardiyal tutulumun yaygınlığına bağlıdır. Eğer kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon ortaya çıktıysa prognoz kötüdür ve 5 yıllık sürvi %5'den azdır (70).

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanı sıra büyük ve orta genişlikteki müküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında intima media kalınlığında artış olmaktadır (71). Bu hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir. Bu yüzden non-invazif yöntemlerle artışı tespit edilen karotis arter IMK, bir çok çalışmada koroner arter hastalığının (KAH) varlığı veya yokluğunu öngörmüşür (72). Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (73). Ultrasonografik yöntemlerle intima-media kalınlığı ölçümü non-invazif, kolay, maliyeti düşük ve tekrarlanabilirdir.

3. YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji ve nefroloji polikliniklerine başvuran 65 hasta ile yaş ve cinsiyet bakımından benzer 65 kontrol grubu alınmıştır. Tell-Hashomer kriterlerine göre AAA tanılar konmuş hastalar İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları, romatoloji, nefroloji ve kardiyoloji polikliniklerinden, Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa ve Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi nefroloji polikliniğinden, takip ediliyordu. Çalışmamıza amiloidoz gelişmiş AAA hastalarından (19'si erkek, 13'si kadın) 32 hasta ve amiloidoz gelişmemiş AAA hastalarından 33 hasta (17 kadın, 16 erkek) olmak üzere toplam 65 kişi hasta grubunu oluşturmaktaydı. Çalışmamıza (35 erkek, 30 kadın) toplam 65 sağlıklı kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komisyonu (tarih: 2 Aralık 2014, karar no: 2014/0177) onayı alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. 18 yaş ve üstü erişkin bireyler
2. Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) tanısı olan akut atakta olmayan hastalar
3. AAA'ya sekonder amiloidozisi olan hastalar
4. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireyler

Dışlama kriterleri:

1. 18 yaş altında yer alan bireyler,
2. Aritmisi olan hastalar
3. Edinsel veya konjenital kalp hastalığı olanlar
4. Perikardit hastaları

5. AAA' ya bağlı akut atak durumu olan hastalar
6. Primer amiloidozis tanılı hastalar.

AAA ve Sekonder Amiloidoz tanısı: Hastalar kardiyoloji poliklinik şartlarında değerlendirildi. Hasta takip raporlarında AAA tanılı hastaların tümü kolşisin tedavisi ile takip ediliyordu. Sekonder amiloid hasta grubunda ise çoğu renal biopsi sonrası amiloid tanısı almış, 4 hasta ise renal biopsi öyküsü olmadan AAA tanısı ile eşlik eden nefrotik sendrom gibi klinik ve labaratuvar bulguları olmasından dolayı amiloidoz kabul edildi.

3.1. Çalışma Tasarımı

Hasta ve kontrol grubuna ait anamnez, fizik muayene, ekokardiyografik ve laboratuvar verileri hasta kayıt raporlarından elde edilmiştir.

3.2. Laboratuvar Parametreleri

C-reaktif protein, sedimentasyon, hemoglobin; açlık plazma kan şekeri, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid değerleri kaydedildi.

3.3. Ekokardiyografik Değerler

Sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde 2-boyutlu, M-mod ve standart Doppler ekokardiyografi incelemeleri kullanıldı. Aortun elastik özelliklerinin incelenmesinde 2-boyutlu ve M-mod ekokardiyografi kullanıldı. Ortalama duvar kalınlıkları, sol atrium genişliği, transmitral akım paternleri [E/A oranı], bunun azalma zamanı (DT) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile karotis-intima media kalınlıkları ölçümleri kaydedildi. Karotis Arter B-Mode ultrasonografi incelemeleri, ATL 3500 marka ultrasonografi cihazı ile 5-12 MHz lineer array transduser ile yapıldı. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı operatör tarafından yapıldı. İncelemeleri yapan operatör, ultrasonografik görüntü değerlendirmelerine katılmadı. Sol ventriküler diyastolik disfonksiyon konvansiyonel dopplerde mitral $E/A < 1$ ise, doku dopplerde ise lateral $Em/Am < 1$ olarak değerlendirildi.

Sol ventrikül kitle indeksi ise Devereux formülü (LVMi) = $[0.8 \times 1.04 \times [(LVDd + LVPWTd + IVSTd)^3 - LVDd^3] + 0.6] / \text{Vücut yüzey alanı (1.7 m}^2\text{)} ile hesaplandı (74).$

Aort elastisitesini değerlendirmek için, aortik "strain", beta indeksi, "distensibilite" parametreleri incelendi. Bu parametrelerin hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanıldı (62):

$$\text{Aortik Strain (\%)} = (\text{sistolik çap} - \text{diyastolik çap}) \times 100 / \text{diyastolik çap}$$

$$\text{Beta İndeksi} = \ln(\text{sistolik basınç} / \text{diyastolik basınç}) / \text{aortik strain}$$

$$\text{Distensibilite (cm}^2\text{/ dyn-1)} = 2 (\text{aortik strain}) / (\text{sistolik basınç} - \text{diyastolik basınç})$$

3.4. İstatiksel Analiz

Kategorik verilerin analizi ki-kare testi ile yapılacaktır. Sayısal verilerin analizinde Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıp dağılmadığı incelenecektir. Normal dağılım gösteren veriler arasında analiz one way-ANOVA testi ile analiz edilecektir. Normal dağılım göstermeyen veriler ise non-parametrik test karşılığı olan Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilecektir. İkili gruplar arasında sayısal veriler ise normal dağılım gösteriyorsa student t testi, normal dağılım göstermiyorsa non-parametrik karşılığı olan Mann Whitney U testi ile değerlendirilecektir. Sayısal veriler arasında ilişki incelenirken normal dağılım göstermesi durumunda Pearson korelasyon testi; normal dağılım göstermemesi durumunda ise Spearman korelasyon testi kullanılarak, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 65 hastanın 32'si (%49.2) sekonder amiloidoz tanısı alan ve 33'ü (%50.8) ise amiloid gelişmemiş AAA hastalar oluşturmaktaydı. Tüm hastaların yaş ortalaması 39 ± 10 (min.-maks: 19-70) yıl olduğu görüldü.

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Amiloid gelişen hastaların yaş ortalaması 42 ± 12 , AAA hastalarında ise 37 ± 12 iken kontrol grubunda 39 ± 8 saptandı (Tablo 4.1). Hastalara ait yaş dağılımına bakıldığında amiloid grubu daha yaşlı olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.45$). Cinsiyet açısından da gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p=0.68$). Amiloid gelişen hastalarda erkek/kadın oranı 35/30, AAA hastalarında 16/17 iken kontrol grubunda ise 19/13 saptandı (Tablo 4.1). Diğer taraftan vücut kitle indeksi hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermekteydi ($p<0.001$). Amiloid gelişen hastaların vücut kitle indeksi diğer gruplardan göre belirgin şekilde daha düşüktü (Tablo 4.1). Bu farklılık sadece amiloid gelişen hastalar ile kontrol ve AAA hastaları arasında idi (amiloid vs kontrol $p<0.001$; amiloid vs AAA $p<0.001$). AAA hastaları ile kontrol grubunun vücut kitle indeksleri benzerdi (AAA vs kontrol $p=0.49$). Hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri gruplar arasında benzerdi ($p=0.10$ ve $p=0.56$, sırasıyla).

Tablo 4.1. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler

	Tümü (n=130)	Kontrol (n=65)	AAA (n=33)	Amiloid (n=32)	P
Yaş (yıl)	39±10	39±8	37±12	42±12	0.45
Erkek / Kadın (n/n)	70/60	35/30	16/17	19/13	0.68
VKİ (kg/m ²)					
Ortanca	25.9	27.4	25.6	21.3	<0.001
Çeyrekler arası aralık	21.4-28.1	23.9-28.9	22.7-28.3	20.7-22.8	
Sistolik KB (mmHg)					
Ortanca	120	120	120	129	0.10
Çeyrekler arası aralık	110-135	110-130	110-130	110-147	
Diyastolik KB (mmHg)					
Ortanca	80	80	80	80	0.56
Çeyrekler arası aralık	70-80	70-80	70-80	70-90	

4.2. Laboratuvar Bulguları

Sedimentasyon hızı AAA hastalarında daha yüksek saptanırken, AAA hasta grubu ile kontrol grupları arasında sedimentasyon hızı istatistiksel açıdan farklılık gösterirken ($p=0.01$), diğer taraftan sekonder amiloid gelişen hastalarda sedimentasyon hızı kontrol ve AAAA hastalarındakine göre istatistiksel farklılık göstermemekteydi ($p=0.15$ ve $p=0.53$, sırasıyla). Açlık plazma kan şekeri, CRP, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol ile trigliserid değerleri hasta ve kontrol grupları arasında benzerdi ($p>0.05$, her biri için; Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Gruplar arası laboratuvar parametrelerinin dağılımı

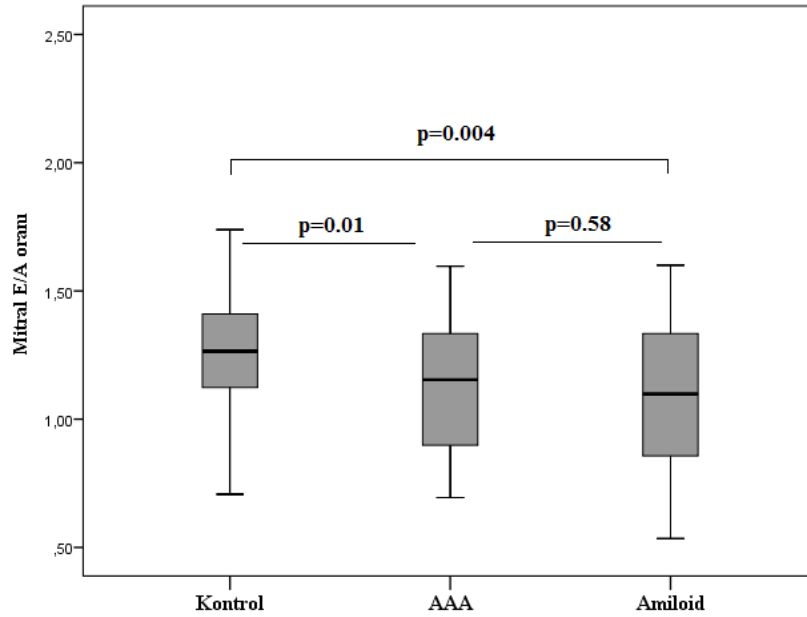
	Tümü (n=130)	Kontrol (n=65)	AAA (n=33)	Amiloid (n=32)	p
CRP (mg/dL)					
Ortanca	1.3	1.3	1.7	0.3	0.06
Çeyrekler arası aralık	0.7-2.5	0.8-2.5	1.2-4.3	0.0-0.78	
Sedimentasyon (mm/h)					
Ortanca	19	11	23	14	0.003
Çeyrekler arası aralık	12-30	8-18	15-33	14-26	
Açlık kan şekeri (mg/dL)					
Ortanca	92	90	92	98	0.06
Çeyrekler arası aralık	87-97	87-96	88-97	95-110	
Hemoglobin (g/dL)					
Ortanca	14.2	14.3	14.2	13.5	0.47
Çeyrekler arası aralık	13.1-15.3	13.3-15.4	12.9-15.4	12.5-14.9	
Total kolesterol (mg/dL)					
Ortanca	180	180	176	180	0.64
Çeyrekler arası aralık	160-201	160-205	156-210	174-190	
HDL kolesterol (mg/dL)					
Ortanca	40	41	42	39	0.21
Çeyrekler arası aralık	35-49	35-51	38-51	33-46	
LDL kolesterol (mg/dL)					
Ortanca	112	110	110	125	0.08
Çeyrekler arası aralık	91-131	89-131	87-126	110-134	
Trigliserid (mg/dL)					
Ortanca	137	125	121	140	0.39
Çeyrekler arası aralık	96-190	93-199	70-199	134-170	

4.3. Ekokardiyografik Bulgular

Hastalarımıza ait ekokardiyografik incelemede hiçbir hastada plevral efüzyon ve orta veya ağır kapak hastalığı saptanmadı. Kalp boyutlarına ait ölçümler tablo 4.3’de gösterilmiştir. Sol atrium, interventriküler septum, sol ventrikül sistol ve diyastol çapı ölçümleri hasta ve kontrol gruplarında benzer boyutlarda idi ($p=0.43$, $p=0.34$, $p=0.08$ ve $p=0.09$; sırasıyla). Arka duvar ölçümleri amiloidi olan hastalarda (ortanca değer= 1 cm; çeyrekler arası mesafe=0.9-1.1 cm), AAA (ortanca değer=0.9 cm; çeyrekler arası mesafe=0.9-0.9 cm; amiloid vs AAA grupları için $p<0.001$) ve

kontrol grubuna (ortanca değer=0.9 cm;çeyrekler arası mesafe=0.9-1.0 cm; amiloid ve kontrol grupları için $p<0.001$) göre yüksek bulunmuştur ($p=0.001$); AAA hastaların arka duvar ölçümleri kontrol grubu ile benzer idi ($p=0.92$). Ejeksiyon fraksiyonu tüm populasyonda minimum %50, maksimum %77 olarak ölçüldü. Amiloid grubunda ejeksiyon fraksiyonu %62.7±5.3, AAA grubunda 65.4±4.6, kontrol grubunda ise 66.8±2.6 idi (Tablo 4.3). Gruplar arasında post hoc analizinde ejeksiyon fraksiyonu, amiloid grubu ile kontrol ve AAA grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki (amiloid vs kontrol $p<0.001$; amiloid vs AAA $p=0.01$) gözlenirken, AAA ve kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0.21$).

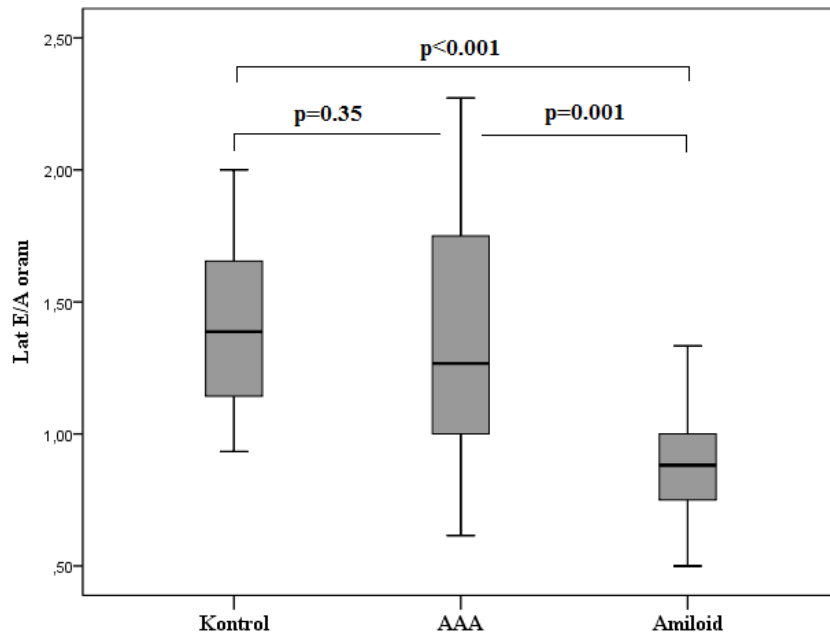
Mitral kan akım hızının değerlendirilmesinde konvansiyonel ekokardiyografide E dalgası kontrol grubunda daha yüksek, amiloid grubunda ise düşük saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel derecede anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p=0.31$; Tablo 4.3). Mitral A dalgası ise amiloid grubunda (ortanca=68 cm/s, çeyrekler arası mesafe=59-77 cm/s) kontrol (ortanca=60 cm/s, çeyrekler arası mesafe=51-76 cm/s) ve AAA grubuna (ortanca=66 cm/s, çeyrekler arası mesafe=59-78 cm/s) göre yüksek saptandı (Tablo 4.3). Kontrol grubu ile AAA (kontrol vs AAA $p=0.02$) ve amiloid (kontrol vs amiloid $p=0.03$) grupları arasında istatistiksel farklılık bulunurken, AAA ve amiloid grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.74$).



Şekil 4.1. Mitral E/A oranının gruplar arasında dağılımı

Mitral E/A oranı benzer şekilde kontrol ile AAA grubu ($p=0.01$) ve kontrol ile amiloid grubu ($p=0.004$) arasında istatistiksel açıdan farklılık içerirken, AAA ile amiloid grubu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.58$; Şekil 4.1,Tablo 4.3). Mitral E/A<1 (sol ventrikül diyastolik disfonksiyon) olanların oranı tüm grupta %25.4 idi (Tablo 4.3). Bu oran amiloid hasta grubunun %40.6'da, AAA grubunun %33.3'ünde, kontrol grubunun ise %13.8'inde saptandı ($p=0.008$; Tablo 3). Mitral E dalgası deselaryasyon zamanı (DT) gruplar arasında farklılık içermekteydi ($p=0.02$). Ancak bu süre sadece kontrol ve AAA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık içerirken ($p=0.008$), amiloid ve kontrol grubu arasında ise benzerdi ($p=0.11$). Amiloid ve AAA grupları arasında deselaryasyon zamanları istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu ($p=0.89$; Tablo 4.3).

Mitral kapak annuler bölgesel akım hızının doku doppler incelemesinde lateral E_m dalgası kontrol grubunda daha yüksek, amiloid grubunda ise düşük saptandı ($p=0.02$; Tablo 4.3). Gruplar arasında istatistiksel derecede anlamlılık amiloid ile kontrol ($p=0.001$) ve amiloid ile AAA ($p=0.02$) arasında mevcut iken kontrol ile AAA arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p=0.57$). Lateral A_m dalgası amiloid grubu ile kontrol grupları ($p<0.001$) arasında, amiloid ile AAA grupları ($p=0.003$) arasında ve kontrol ile AAA grupları ($p=0.004$) arasında istatistiksel anlamlılık içermekteydi (Tablo 4.3).



Şekil 4.2. Lat Em/Am oranının gruplar arasında dağılımı

Lateral E_m/A_m oranı kontrol ile amiloid grubu ($p<0.001$) ve AAA ile amiloid grubu ($p=0.001$) arasında istatistiksel açıdan farklılık içerirken, AAA ile kontrol grubu arasında anlamlı ilişki saptanamadı ($p=0.35$; Şekil 4.2, Tablo 4.3). Lateral $E_m/A_m<1$ olanların oranı tüm grupta %24.6 idi (Tablo 4.3). Bu oran amiloid hasta grubunun %53.1’de, AAA grubunun %24.2’sinde, kontrol grubunun ise %10.7’sinde saptandı ($p=0.001$;Tablo 4.3).

Hastaların aort elastisitesi açısından aort sistolik çap, aort diyastolik çapı değeri gruplar arasında benzerdi ($p=0.08$, $p=0.21$, sırasıyla). Aortik strain, β -index ve aortik distensibilite değerleri gruplar arasında farklı olmadığını tespit ettik ($p=0.61$, $p=0.24$ ve $p=0.40$,sırasıyla; Tablo 4.3).

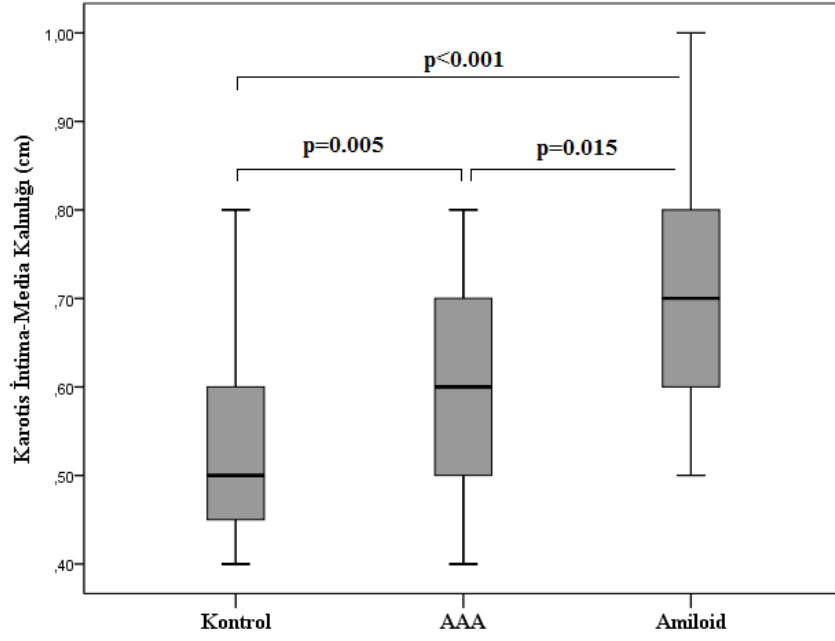
Tablo 4.3. Gruplar arası ekokardiyografik değerlerin dağılımı

	Tümü (n=130)	Kontrol (n=65)	AAA (n=33)	Amiloid (n=32)	p
Sol atrium çapı, (cm)					
Ortanca	3.1	3.0	3.2	3.2	0.43
Çeyrekler arası aralık	2.9-3.3	2.8-3.3	3.0-3.3	2.9-3.3	
Sol ventrikül sistol çap, (cm)					
Ortanca	2.9	3.0	2.8	.1	0.08
Çeyrekler arası aralık	2.7-3.1	2.7-3.0	2.7-3.1	2.8-3.2	
Sol ventrikül diyastol çap, (cm)					
Ortanca	4.6	4.7	4.6	4.7	0.09
Çeyrekler arası aralık	4.3-4.8	4.3-4.8	4.2-4.7	4.6-5.0	
İnterventriküler septum, (cm)					
Ortanca	0.9	0.9	0.9	1.0	0.34
Çeyrekler arası aralık	0.8-1.0	0.8-1.0	0.9-1.0	0.8-1.1	
Arka Duvar (cm)					
Ortanca	0.9	0.9	0.9	1.0	0.001
Çeyrekler arası aralık	0.8-1.0	0.8-1.0	0.9-0.9	0.9-1.1	
Ejeksiyon fraksiyonu (%)					
Ort.±SD	65.4±4.2	66.8±2.6	65.4±4.6	62.7±5.3	0.001
Mitral Akım					
E pik hızı, (cm/s)					
Ortanca	76	78	74	70	0.31
Çeyrekler arası aralık	66-88	68-86	62-89	65-83	
A pik hızı, (cm/s)					
Ortanca	64	60	66	68	0.02
Çeyrekler arası aralık	57-76	53-71	59-78	59-77	
E/A oranı					
Ortanca	1.2	1.3	1.1	1.1	0.004
Çeyrekler arası aralık	0.9-1.3	1.1-1.4	0.9-1.3	0.8-1.3	

Tablo 4.3. (devam) Gruplar arası ekokardiyografik değerlerin dağılımı

	Tümü (n=130)	Kontrol (n=65)	AAA (n=33)	Amiloid (n=32)	p
E/A<1, n (%)	33 (25.4)	9 (13.8)	11 (33.3)	13 (40.6)	0.008
E dalgası DT (ms)					
Ortanca	193	189	202	202	0.02
Çeyrekler arası aralık	178-204	177-200	182-221	179-221	
Lat Em pik hızı, (cm/s)					
Ortanca	19	20	20	18	0.02
Çeyrekler arası aralık	16-22	17-22	16-23	14-19	
Lat Am pik hızı, (cm/s)					
Ortanca	15	14	16	20	0.001
Çeyrekler arası aralık	13-19	12-15	14-18	17-22	
Lat E _m /A _m oranı					
Ortanca	1.2	1.4	1.3	0.9	0.001
Çeyrekler arası aralık	0.9-1.6	1.1-1.7	1.0-1.8	0.8-1.0	
Lat E _m /A _m <1, n (%)	32 (24.6)	7 (10.7)	8 (24.2)	17 (53.1)	0.001
Aort Elastisitesi					
AOS, (cm)					
Ortanca	3.2	3.2	3.2	3.2	0.08
Çeyrekler arası aralık	2.8-3.5	2.6-3.5	3.0-3.6	3.0-3.5	
AOD, (cm)					
Ortanca	3.0	2.8	3.0	3.0	0.21
Çeyrekler arası aralık	2.5-3.4	2.3-3.4	2.8-3.4	2.8-3.3	
Aortik strain, (%)					
Ortanca	7.4	8.3	6.7	6.9	0.61
Çeyrekler arası aralık	3.7-9.5	3.7-9.5	3.6-9.9	5.6-10.3	
Beta index					
Ortanca	5.8	5.2	7.1	5.8	0.24
Çeyrekler arası aralık	4.1-9.6	3.9-7.5	4.4-11.8	4.6-9.2	
Aortik distensibilite (cm ² /dyn-1)					
Ortanca	34	38	28	33	0.40
Çeyrekler arası aralık	19-48	20-52	17-46	19-45	
Karotis intima-media kalınlığı (cm)					
Ortanca	0.60	0.50	0.60	0.70	<0.001
Çeyrekler arası aralık	0.50-0.70	0.45-0.60	0.50-0.70	0.60-0.80	
Sol ventrikül kitle indeksi Ort.±SD	79.9±16.5	82.6±17.8	75.1±15.2	78.5±8.1	0.09
Sol ventrikül FS (%)					
Ortanca	37.1	37.2	36.5	36.6	0.91
Çeyrekler arası aralık	34.6-39.1	35.5-38.7	34.1-40.4	34.1-38.9	

Sol ventrikül kitle indeksi ve fraksiyonel kısalma oranları gruplar arasında istatistiksel açıdan benzerdi (p=0.09 ve p=0.91, sırasıyla; Tablo 3).



Şekil 4.3. Karotis intima-media kalınlığının gruplar arasında dağılımı

Karotis arter intima-media kalınlık değerleri Tablo 3' de gösterilmiştir. Amiloid hastalarında karotis intima-media kalınlığı, AAA hasta ve kontrol gruplarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti ($p= 0.02$ ve $p<0.001$, sırasıyla; Şekil 3, Tablo 3). AAA hasta grubunun karotis intima-media kalınlığı kontrol grubundan da fazla idi ($p=0.03$; Tablo 3).

5. TARTIŞMA

Kardiyak amiloidoz; kalp yetersizliği, restriktif kardiyomiyopati, ileti sistemi tutulumu, perikard konstriksiyonu ile klinik prezentasyon gösterebilir (75). Tanı konması güç olan kardiyak amiloidozun kalp yetersizliği, perikard konstriksiyonu, aritmi ve ani ölüm ile başvuran hastalarda etyolojiyi saptamada araştırılması gereken bir hastalık olduğunu düşünmekteyiz. Kalp yetersizliği semptomları ile karşımıza çıkan hastaların yaklaşık üçte birinde sol ventrikülün sistolik fonksiyonları normal bulunmakta ve diyastolik disfonksiyon tanısına varılmaktadır (76). Çalışmamızda AAA olgularına sekonder gelişen amiloidozlu hastaların sağlıklı kontrol ve AAA olup amiloidoz gelişmeyen hasta gruplarına göre sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının normal, diyastolik disfonksiyon sıklığının ise fazla olduğunu saptadık.

Amiloid, AAA ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan hastalar yaş ve cinsiyet bakımından benzerdi (Tablo 4.1). Güven ve arkadaşları AAA'ya sekonder gelişen amiloid hastalarının vücut kitle indeksinin, AAA hastaları ile normal değerler arasında olduklarını ve istatikselsel açıdan farklılık göstermediklerini tespit etmişlerdir (6). Çalışmamızda ise vücut kitle indeksi amiloid grubunda (ortanca değeri 21.3 kg/m²) sağlıklı kontrol (ortanca değeri 27.4 kg/m²) ve AAA grubuna (ortanca değeri 25.6 kg/m²) göre belirgin olarak düşük saptanmıştır (p<0.001). AAA grubunun vücut kitle indeksi ile sağlıklı kontrol grubu benzerdi (p>0.05). Vücut kitle indeksi amiloid grubunda normal değerler arasında iken, sağlıklı kontrol ve AAA hastalarının hafif şişman oldukları görüldü. Diğer taraftan gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri benzerdi (Tablo 4.1).

Amiloidozu olmayan AAA'li olguların hiçbirisi test sırasında atak döneminde değildi. Sedimentasyon hızı ve CRP değerleri AAA hastalarında daha yüksek saptanmasına rağmen normal sınırlardaydı (Tablo 4.2). Literatürde HDL'nin major proteini olan apolipoprotein A-1 ile ailesel amiloid mutasyon genleri arasında

benzerlikler saptanmış ve diğer bir çalışmada ise serebral amiloid gelişen olgularda yüksek LDL ve düşük HDL kolesterol değerlerini risk faktörü olduğu gösterilmiştir (77,78). Sekonder amiloid hastalarında benzer çalışmalara rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol ve trigliserid değerleri gruplar arasında benzerdi (Tablo 4.2).

Amiloid proteininin birikmesine bağlı ventriküler esnekliğin azalması ile gelişen diyastolik doluş bozukluğu doppler ekokardiyografi ile belirlenebilmekte, ayrıca amiloid infiltrasyonun derecesine göre farklı akım örnekleri elde edilmektedir. Kardiyak amiloidozun erken döneminde relaksasyon bozukluğu ön planda olup mitral akım örneğinde erken diyastolik akım velositesinin azaldığı geç diyastolik akım velositesinin arttığı, izovolumetrik relaksasyon süresinin uzadığı saptanmıştır. Diyastolik fonksiyonu gösteren 4 değişik doluş paterni tanımlanmıştır. Normal patern: Sol ventrikül relaksasyon hızı, kompliyansı ve dolma basınçları normaldir. $E/A > 1$, $DT < 220$ msn. $IVRT < 100$ msn. Gecikmiş relaksasyon LV gevşeme hızı azalmış ancak kompliyansı ve dolma basınçları normaldir. $E/A < 1$, DT ve $IVRT$ uzamıştır. Psödonormalizasyon gevşemedeki uzamaya ilaveten kompliansta azalma mevcuttur. Sol atrium basıncı daha da yükselir. $E/A > 1$ DT 150-200 msn $IVRT < 100$ msn restriktif patern gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada artmış miyokard sertliği (stifnes) belirgin: $E/A > 2$ $DT < 150$ $IVRT < 60$ msn olmaktadır (79). Çalışmamızda benzer şekilde sol ventrikül erken diyastolik akım velositelerinin düşüklüğü ile geç diyastolik akım velositelerinin artışı, sekonder amiloid grubunda daha belirgindi (Şekil 4.1 ve 4.2; Tablo 4.3). DT amiloid ve AAA grubunda kontrol grubuna göre daha fazla uzamış olduğu görüldü (Tablo 4.3). Ancak bu süre sadece kontrol ve AAA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık içerirken ($p=0.008$), amiloid ve kontrol grubu arasında ise benzerdi ($p=0.11$). Doku doppler ekokardiyografi diyastolik disfonksiyonu göstermede daha değerlidir (80). Konvansiyonel ekokardiyografik incelemede mitral E/A oranı 1'in altında olan hastaların %40.6'sını amiloid grubu oluştururken bu oran AAA grubunda %33.3, kontrol grubunda ise %13.8 idi. Doku dopplerde ise Lateral Em/Am oranı 1'in altında olan hastaların %53.1'i amiloid grubu oluşturmaktayken bu oran sırasıyla AAA grubunda %24.2, kontrol grubunda ise %10.7 idi (Tablo 4.3). Doku doppler ekokardiyografide mitral kapak bölgesel (Em/Am) incelemede sol ventrikül

diyastolik disfonksiyonu sıklığı konvansiyonel ekokardiyografiye göre daha fazla saptanmıştır.

Geç diyastolik akım velositesi geç dönemde ise, restriktif özellikte doppler akım örnekleri elde edilmiş, erken diyastolik akım velositesinin arttığı gösterilmiştir (81). Çalışmamızda mitral kapakta hem konvansiyonel hem de doku doppler ekokardiyografik değerlendirmede geç diyastolik akım velositesi sekonder amiloid grubunda daha yüksekti (Tablo 4.3). Erken dönemdeki hastaların izlemi sonucu, semptomların artması ile birlikte restriktif örneğin ortaya çıktığı kaydedilmiştir (80). Klein ve arkadaşları (81) bu bulgularla uyumlu olarak, restriktif özellikte diyastolik mitral akım örneği olanların yaşam süresinin daha kısa olduğunu göstermişler, kalp transplantasyonu endikasyonları arasında sol ventrikül diyastolik doluş örneğinin de parametre olarak yer alması gerektiğini savunmuşlardır.

Kardiyak amiloidozlu hastaların standart konvansiyonel ekokardiyografik incelemelerinde ventrikül duvarlarının kalınlaştığı, atriumların dilate, sol ventrikül kavitesinin normal ya da küçük olduğu rapor edilmiştir (62). Tipik görünüm, miyokard içindeki granüler parıltılardır. Bizim çalışmamızda ise hem ventrikül duvarlarının kalınlığı, atriumların boyutları, sol ventrikül kavitesinin boyutları ve sol ventrikül kitle indeksi, hem de aortaya ait ölçümlerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.3).

Kardiyak amiloidozun kesin tanısı için endomiyokardiyal biyopsi gereklidir. Otopsi çalışmalarında, kalp tutulumunun, primer amiloidozda %90, sekonder amiloidozda %54 oranında olduğu rapor edilmiştir (82). Sekonder amiloidozda kalp tutulumu hastalığın daha geç döneminde geliştiği için çocukluk yaş grubunda daha nadir görülmektedir. Pellikka ve arkadaşları (83), kardiyak tutulum düşünülen 30 amiloidozlu hastada yaptıkları çalışmada olguların tümünde endomiyokardiyal biyopsi ile kardiyak amiloidoz varlığını gösterirken, ekstrakardiyak alınan 65 biyopsi spesimeninin sadece %55'inde amiloid bulunmasına dikkati çekmişlerdir. Çalışmamızda ise renal biyopsi ile amiloidozis tanısı alan hastalara ait endomiyokardiyal biyopsi yapılan hasta yoktu.

Yaş ile birlikte intima-media kalınlığı artar ve bu nedenle bir kardiyovasküler risk göstergesi olarak kullanılır. Biz de farklı hasta ve sağlıklı

erişkinlerde karotis intima media kalınlıklarını karşılaştırdık. Ölçüm yapan kişiden kaynaklanabilecek hataları en az düzeye indirmek amacıyla tüm ölçümler tek radyolog tarafından yapıldı. Primer amiloidozis olgularında karotis intima-media kalınlığının arttığına dair yayınlar bulunmaktadır. Modesto ve arkadaşlarının 59 primer amiloidozis hasta grubunda yapmış oldukları çalışmada karotis intima-media kalınlığının kontrol sağlıklı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derece arttığı gözlenmiştir (84). AAA hastalarında karotis intima-media kalınlığının kontrol sağlıklı gruplara göre arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Uğurlu ve arkadaşları 100 AAA hastasında karotis intima-media kalınlığının sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olduğunu bildirmiştir (85). Sekonder amiloidozis olgularında karotis intima-media kalınlığının artıp artmadığını gösteren çalışmalar yeterli değildir. Çalışmamızda ise AAA hasta grubunun karotis intima-media kalınlığı sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış saptandı. Sekonder amiloid gelişen hastaların karotis intima-media kalınlıkları hem AAA hem de sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak daha fazlaydı (Şekil 4.3 ve Tablo 4.3).

Koroner arter hastalığında aortik elastikiyetin bozulduğu gösterilmiştir (86). Aortik elastisite özellikleri koroner arter hastalığında prediktif role sahip olmakla birlikte amiloid gelişmiş hasta gruplarında yapılmış çalışmalar yeterli değildir. Sarı ve arkadaşları AAA hastaların aortik elastisite özelliklerinin sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğunu göstermişlerdir (62). Çalışmamızda da amiloid ve AAA hasta grupları ile sağlıklı kontrol grupları arasında aort elastisitesi özelliklerini gösteren parametreler (aortik strain, beta index, aortik distensibilite) benzer idi (Tablo 4.3). Non- invaziv metod ile ölçülen aortik elastisite parametreleri hastalığın erken döneminde kardiyovasküler riski tahmin etmede ve önlemede faydalı olabilir. Ancak daha fazla sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız bazı limitasyonlar bulunmaktadır. Amiloid grubu, AAA'ya sekonder oldukları aile öyküsü ve klinik özellikleri ile kabul edilerek takip edilmiş ve AAA tanı yaşına ait veriler içermemekteydi. Renal amiloidozu gösterilen hastalara ait renal fonksiyonları ve proteinüri düzeylerine ait verilerin bulunmamaktadır.

Bu çalışmadaki bulgular Ailevi Akdeniz Ateşi'ne sekonder gelişen amiloid hastalarında relaksasyon bozukluğu ön planda olup mitral akım örneğinde erken

diyastolik akım velositesinin azaldığı, geç diyastolik akım velositesinin arttığını göstermiştir. Subklinik bir miyokardiyal tutulumun olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan aort ve perikardiyumun bu hastalarda etkilenmediği gözlenmiştir. Ülkemizde sık görülen Ailevi Akdeniz Atesi'ne sekonder amiloidozlu olgularda sistolik fonksiyon bozukluğu oluşmadan ve klinik bulgular ortaya çıkmadan kardiyovasküler tutulumun belirlenmesi için çocukluk yaşlarından başlayarak hastaların iki boyutlu ve doppler ekokardiyografik inceleme ile izlenmeleri gerekmektedir.



6. SONUÇLAR

1. Ailevi Akdeniz Ateşi'ne sekonder gelişen amiloid hastalarında sol ventrikül diyastolik disfonksiyon sıklığı hem konvansiyonel hem de doku doppler ekokardiyografide AAA ve sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede daha fazlaydı.
2. Mitral anulus erken diyastolik akım velositelerinin düşüklüğü sekonder amiloid grubunda daha belirgindi.
3. Mitral annulus geç diyastolik akım velositesi sekonder amiloid grubunda daha yüksekti.
4. Sekonder amiloid hastalarında karotis intima-media kalınlığı sağlıklı kontrol ve AAA olup amiloidoz gelişmeyen hastalardan anlamlı derecede daha fazlaydı.
5. AAA hastalarında karotis intima-media kalınlığı sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede daha fazlaydı
6. Sol ventrikül duvar kalınlığı, sol ventrikül kitle indeksi, atrium boyutları ve aortaya ait ölçümlerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanamadı.
7. Bulgular Ailevi Akdeniz Ateşi'ne sekonder gelişen amiloid hastalarında subklinik bir miyokardiyal tutulumu düşündürmektedir.

REFERANSLAR

1. Turkish FMF Study Group. Familial mediterranean fever(FMF) in Turkey. Medicine, volume 84, Number 1, January 2005.
2. Bilginer Y,Bakkaloğlu A. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Amiloidoz. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı,2006;8:33-40.
3. Delanaye P,Krzesisnski J.M.Massive renal and adrenal calcifications in a young dialysis patients with familial mediterranean fever. Nephrol Dial Transplant 2005,20:38.
4. Mor A,Shinar Y,Zaks N,Langevitz P,Chetrit A,Shtrasburg S,Rabinovitz E,Livneh A.Evaluation of Disease Severity in familial mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 2005;35:57-64.
5. Abdallah, E., and E. Waked. "Incidence and clinical outcome of renal amyloidosis: a retrospective study." Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation 24.5 (2013): 950.
6. Yılmaz Güven, Refik Demirtunç. "Amiloidoz Gelişmiş Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Adrenal Bez Rezerv Yetmezliğinin Gösterilmesi ."Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İ Hastalıkları Kliniği (2009).
7. Cueto-Garcia L, Reeder GS, Kyle RA, et al. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival. J Am Coll Cardiol 1985; 6: 737-743.

8. Özben Ceylan, Senem Özgür, et al. "Assessment of left ventricular functions with tissue Doppler, strain and strain rate echocardiography in patients with familial Mediterranean fever." (2014).
9. Siquiera-Filha AG, Cunha CLP, Tajik AJ, et al. M-Mode and 2-D echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1981; 63: 188-196.
10. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A, et al. Ailevi Akdeniz Ateşi. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları Romatoloji Dergisi*, (2010);85-88.
11. Yıldız Cennet, Nejat Akar. "Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı Taşıyan Bireylerde MEFV Geninde R202q Gen Değişiminin Taranması." Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü (2009)
12. Özen S., Y. Karaaslan, et al. (1998). "Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study." *J Rheumatol* 25(12): 2445-9.
13. Yılmaz, E., Özen, S., Balcı, B., et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-5.
14. Goldfinger, S.E., 1972. Colchicine for familial Mediterranean fever: *N. Engl J Med* 287:1302
15. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/search.php11>
16. Özen, S., Y. Karaaslan, et al. (1998). "Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study." *J Rheumatol* 25(12): 2445-9.
17. Notarnicola, C., Didelot, MN., Kone-Paut, I., Seguret, F., Demaille, J., Toitou, I., Reduced MEFV messenger RNA expression in patient with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 2002;46(10): 2785-2793.

18. Barakat, MH., Mahlas, LN., Gumaa, KK., Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: The retention leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother* 1989; 43: 763-69.
19. Chen, X., Fishel-Ghodsian, N., Hamon, M. (1998). Assessment of pyrin gene mutations in Turks with familial Mediterranean fever. *Hum. Mutat.* 11: 456-460
20. Cattan, D., Delpech, M., Fievre mediterraneenne familiale (maladie periodique): *HepatoGastro* 1996;3:369-76.
21. Ben-Chetrit, E., Levy, M., (1998). Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 998; 351: 659-664.
22. Mimouni, A., Magal, N., Stoffman, N., Shohat, T., Minasian, A., Krasnov, M., Halpern, JG., Rotter, IJ., Fischer-Ghodsian, N., Danon, LY., Shohat, M., (2000). Familial Mediterranean Fever: Effect of Genotype and Ethnicity on Inflammatory Attacks and Amyloidosis. *Pediatrics*, 105 (5) p.e 70
23. Tekin, M., Yalçınkaya, F., Çakar, N., et al. MEFV mutations in multiple families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000;57:430-434.
24. Mansour, I., Delague, V., Cazeneuve, C., et al. Familial Mediterranean Fever in Lebanon: mutation spectrum, evidence for cases in Maronites, Greek orthodoxes, Greek catholics, Syrians and Chittes and for an association between amyloidosis and M694V and M694I mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:51-5.
25. Balçı, B., K. Tınaztepe, et al. (2002). "MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study." *Nephrol Dial Transplant* 17(11): 1921-3.
26. Bernot, A., C. da Silva, et al. (1998). "Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF)." *Hum Mol Genet* 7(8): 1317-25.

27. El-Shanti H, Familial Mediterranean Fever and renal disease. Saudi J Kidney Dis Transpl 2003;14:378-85.
28. Samuels, J., I. Aksent ijevich, et al. (1998). "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) 77(4): 268-97
29. Doğanavşargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz Ateş i. Klinik Romatoloji Ege Romatoloji 1999 sayfa:467-473.
30. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar. 2. Baskı Cilt 2 sayfa 2779-2784
31. Düzova A, Özen S. Ailevi Akdeniz Ateş inin Kliniğ i ve Tanısı. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateş i Özel sayısı, 2006;8:12-20.
32. Tunca, M., Akar, S., Önen, F., et al; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine 2005;84:1-11.
33. Önen F. Ailevi Akdeniz Ateş i Artriti. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateş i Özel sayısı, 2006;8:21-26.
34. Örün E, Yalçınkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateş i Hastalığı ve Amiloidoz. Türk Nefroloji Diyaliz ve transplantasyon dergisi 2003;12:1-7.
35. Ishak G.E, Khory N.J, Birjavi A.G, Naffaa L.N, Haddad M.C. Imaging findings
36. of Familial Mediterranean Fever. Clinical Imagings 2006;30:153-159.
37. Yalçınkaya, F., Özkaya, N., Turner, N., et al. Protracted arthritis of Familial Mediterranean fever (an unusual complication). Br J Rheumatol 1997;36:1228-30.
38. Sohar, E., J. Gafni, et al. (1967). "Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature." Am J Med 43(2): 227-53.

39. Eldad Ben-Chetrit, Micha Levy. Familial Mediterranean Fever, Lancet 1998;351:659-64.
40. Langevitz, P., Zemer, D., Livneh, A. et al. (1994). Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. Rheumatology. 21:1708-9.
41. Düzova A, Özen S. Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı, 2006;8:12-20.
42. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, Çalışkan S, Tüzüner N, Mat C, Yazıcı H. Vasculitis in Familial Mediterranean Fever J Rheumatol 1997;24:323-7.
43. Karasakal Y. Ailevi Akdeniz Ateşine Eşlik Eden Hastalıklar. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı, 2006;8:27-32.
44. Şahan C, Cengiz K. İntrahepatik kolestazla başvuran amiloidozlu Ailevi Akdeniz Ateşi olgusu. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2005;2:117-120
45. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazıcı H. Acute phase response in Familial Mediterranean Fever. Ann Rheum Dis 2002;61:79-81.
46. Baykal Y, Sağlam K, Yılmaz I, Taşlıpınar A, Akıncı S, B, İnal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- α level in Familial Mediterranean Fever patients. Clin Rheumatol 2003;22:99-101.
47. Livneh A, Lidar M. Familial Mediterranean Fever: clinic molecular and management advance. Neth J Med. 2007 Oct;65(9):318-24.
48. Bakkaloglu A., et al. 'Familial Mediterranean fever', Pediatr Nephrol. 18:853-859 (2003).
49. Livneh A, Pras M, Padeh S, et al. Criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean fever Arthrit Rheum 1997;40:1879-85.

50. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A et al. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972;5:44-9.
51. Mitroulis, I., et al. "Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient." *Neth J Med* 66.11 (2008): 489-491.
52. Genovese, Mark C., et al. "Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate." *Arthritis & Rheumatism* 50.5 (2004): 1412-1419.
53. So, Alexander, et al. "A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout." *Arthritis Research and Therapy* 9.2 (2007): R28.
54. Calligaris, Lorenzo, et al. "The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever." *European journal of pediatrics* 167.6 (2008): 695-696.
55. Karakoç, Yüksel, et al. "Romatizmal Hastalıklarda Renal Amiloidoz." *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi [Office Journal of the Nephrology]* 3 (1999): 143-146.
56. Faik RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337(13): 898-909
57. Hawkins PN. Diagnosis and treatment of amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 631-633
58. Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S, 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: 619-623
59. Dubrey, Simon W., et al. "Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes." *Heart* 78.1 (1997): 74-82.

60. Langevitz P, Livneh A, Neumann L., Buskila D., Shemer J., Amolsky D., Pras M. Prevalence of Ischemic Heart Disease in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Isr Med Assoc J.* 3(1):9-12 (2001).
61. Biasucci LM, Viterlli A, Liuzzo G, Almaturo S, Caligiuri G, Monaco C, Rebuzzi AG, Giliberto G, Maseri A. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*;94:874-7 (1996).
62. Blum A, Vardinon N, Kaplan G, Laniado S, Yust I, Burk M, Miller H. Autoimmune and inflammatory responses may have an additive effect in postpercutaneous transluminal coronary angioplasty restenosis. *Am J Cardiol*, 81:339-41 (1988) (2005).
63. Sari, Ismail, et al. "Assessment of aortic stiffness and ventricular functions in familial Mediterranean fever." *Anadolu kardiyoloji dergisi: AKD= the Anatolian journal of cardiology* 8.4 (2008): 271-278.
64. Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B, Arslan EB, Kalyoncu U, Sahiner L, Karadag O, Ertenli I, Kiraz S, Aytemir K, Akata D, Tokgozoglu L, Oto A. Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima me media thickness are found in FMF. *J Am Coll Cardiol.*,5;48(11):2351-3 (2006)
65. Tunca, Mehmet, et al. "Assessment of aortic stiffness and ventricular functions in familial Mediterranean fever."
66. Sipe JD, Cohen AS: Amyloidosis. Fauci A et al, (eds). *Principles of Internal Medicine*. Newyork: Mc Graw-Hill, 1998:1856-60
67. Gertz MA, Lacy Mo, Dispenzieri A: Amyloidosis: Recognition, confirmation, prognosis, and therapy. *Mayo Clin Proc* 1999;74: 490-5
68. Gertz MA, Kyle RA: Primary systemic amyloidosis-a diagnostic primer. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1505-9

69. Wynne J, Braunwald E: Restrictive and infiltrative cardiomyopathies. Braunwald E (ed). Heart Disease. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1997:1426-31
70. Connell JB, Renlund DG: Myocarditis and specific cardiomyopathies. Alexander RW et al (eds). Hurst's The Heart. New York: Mc Graw-Hill 1998:2089-101
71. Plehn JF, Southworth J, Cornwell GG: Brief Report : Atrial systolic failure in primary amyloidosis. N Eng J Med, 1992;327:1570-7
72. Mukherjee D. Carotid artery intima-media thickness: Indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. Am Heart J 2002;144:753-9.
73. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? J Cardiovasc Risk 2002;9:77-81.
74. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. Am J Cardiol 2002;90:18L-21L.
75. Devereux, Richard B., et al. "Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings." The American journal of cardiology 57.6 (1986): 450-458.
76. Eroğlu S, Yildirim A, Gultekin B ve ark. "Kardiyak Amiloidozis" Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 99-100
77. Nevnihal Eren. "Diastolik Kalp Yetersizliği" Türkiye Klinikleri J Cardiol 2000;13(2):98-104.
78. Reed, Bruce, et al. "Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis." JAMA neurology 71.2 (2014): 195-200.
79. Das, Madhurima, et al. "Amyloidogenic mutations in human apolipoprotein A-I are not necessarily destabilizing—a common mechanism of apolipoprotein A-I misfolding in familial amyloidosis and atherosclerosis." FEBS Journal (2014).

80. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, et al. Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1135-41.
81. Cayli M, Usal A, Kanadasi M, Demir M ve Akpınar O. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonun Değerlendirilmesinde Yeni Bir Yöntem: Doku Doppler Ekokardiyografi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32:618-625.
82. Klein AL, Hatle LK, Burstow DT, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1017-26.
83. Brandt K, Cathcart ES, Cohen AS. A clinical analysis of the course and prognosis of forty-two patients with amyloidosis. *Am J Med* 1968; 44:955-68.
84. Pelikka PA, Holmes DR, Edwards WD, Nishimura RA, Tajik J, Kyle RA. Endomyocardial biopsy in 30 patients with primary amyloidosis and suspected cardiac involvement. *Arch Intern Med* 1988; 148:6626.
85. Modesto, Karen M., et al. "Vascular abnormalities in primary amyloidosis." *European heart journal* 28.8 (2007): 1019-1024.
86. Ugurlu, Serdal, et al. "Intima-media thickening in patients with familial Mediterranean fever." *Rheumatology* 48.8 (2009): 911-915.
87. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 2000, 21: 390-396.