

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNDE KARDİYAK
FONKSİYONLARIN EKOKARDİYOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. NURAN GÜNAY

AFYONKARAHİSAR 2008

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNDE KARDİYAK
FONKSİYONLARIN EKOKARDİYOĞRAFI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. NURAN GÜNAY

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ERSEL ONRAT
AFYONKARAHİSAR 2008**

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Ailevi Akdeniz Ateşinde Kardiyak Fonksiyonların
Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi
Tezi Hazırlayan : Dr. Nuran Günay
Tez Savunma Tarihi : 17. 04. 2008
Tez Kabul Tarihi : 17. 04. 2008
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ersel Onrat

İş bu çalışma jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN
Doç. Dr. Ersel ONRAT

ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Mehmet MELEK

ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Alaettin AVŞAR

DEKAN
Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında emeiği geçen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan değerli hocam, Anabilim Dalı BaŐkanımız Doç. Dr. Ersel Onrat'a, uzmanlık eğitimim boyunca yetiŐmemde emeiği geçen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Alaettin Avşar'a, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Melek'e, birlikte çalıŐtıđım asistan arkadaşlarıma ve Anabilim Dalı çalıŐanlarına teŐekkürü borç bilirim.

Klinik bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında emeiği geçen, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalından Sayın Doç. Dr. Fatma Fidan'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Doç. Dr. Serap Demir'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Yrd. Doç. Dr. Őeref Yüksel'e ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Özcan Karaman'a teŐekkür ederim.

Ayrıca bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, her zaman her konuda bana destek olan anneme, babama, eŐime ve kardeŐlerime teŐekkür ederim.

Dr. Nuran GÜNAY

İÇİNDEKİLER

I.GİRİŞ.....
II.GENEL BİLGİLER.....
2.1. TARİHÇE-EPİDEMİYOLOJİ.....
2.2. SIKLIK.....
2.3. GENETİK.....
2.4. PATOGENEZ.....
2.4.1. FMF'den Sorumlu Genin Tanımlanması.....
2.4.2. Nötrofillerin Rolü.....
2.4.3. Katekolamin Metabolizma Bozukluğu.....
2.4.4. Lipokortin Yetersizliği.....
2.4.5. İmmünolojik Anormallikler.....
2.4.6. C _{5a} İnhibitör Protein Eksikliği.....
2.4.7. Proinflamatuvar Sitokinlerin Rolü.....
2.5. KLİNİK BULGULAR.....
2.5.1. Peritoneal Semptomlar.....
2.5.2. Plevral Ve Perikardiyal Semptomlar.....
2.5.3. Sinoviyal Semptomlar.....
2.5.4. Diğer Semptomlar.....
2.5.5. Vaskülit.....
2.5.6. Amiloidoz
2.6. LABORATUVAR BULGULARI.....
2.7. TANI.....
2.8. GENETİK TANI.....
2.9. AYIRICI TANI.....
2.10. TEDAVİ.....
2.11. EKOKARDİYOĞRAFİ.....
2.11.1. M-mode Ekokardiyografi.....
2.11.2. İki Boyutlu (2-D) Ekokardiyografi.....

2.11.3. Doppler ve Renkli Doppler Ekokardiyografi.....	
2.11.4. Doku Doppler Görüntüleme.....	
2.11.5. Miyokardiyal Performans İndeksi.....	
III.MATERYAL VE METOD.....	
IV.BULGULAR.....	
V.TARTIŞMA.....	
VI.SONUÇ.....	
VII.ÖZET.....	
VIII.SUMMARY.....	
IX.KAYNAKLAR.....	

KISALTMALAR

FMF	: Familial Mediterranean Fever, Ailevi Akdeniz Ateşi
MEFV	: Mediterranean Fever
IL-8	: İnterlökin-8
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
HSP	: Henoch-Schönlein Purpurası
PAN	: Poliarteritis Nodosa
CRP	: C Reaktif Protein
IFN	: İnterferon
C3	: Kompleman 3
SAA	: Serum amiloid A
PWD	: Pulsed wave Doppler
CWD	: Continuous wave Doppler
İVRT	: İzovolümetrik gevşeme zamanı
SA	: Sol atriyum
DT	: Deselerasyon zamanı
SV	: Sol ventrikül
Sm	: Miyokardiyal sistolik dalga
Em	: Miyokardiyal erken diyastolik dalga
Am	: Miyokardiyal geç diyastolik dalga
ET	: Ejeksiyon zamanı
İVCT	: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
MI	: Miyokard enfarktüsü
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
PDW	: Trombosit dağılım genişliği
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör 1
ARA	: Akut romatizmal ateş

TABLolar ÇİZELGESİ

TABLO- I.....
FMF'li hastalarda görülen klinik bulguların, çeşitli toplumlardaki sıklıkları.

TABLO- II.....
FMF'li hastaların genetik tanı ve tedavi kriterleri.

TABLO- III.....
Grupların temel karakteristik özellikleri.

TABLO- IV.....
Grupların laboratuvar özellikleri.

TABLO - V.....
Grupların konvansiyonel ekokardiyografi bulguları.

TABLO- VI.....
Grupların pulse wave Doppler ekokardiyografi bulguları.

TABLO- VII.....
Grupların doku Doppler ekokardiyografi bulguları.

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil- 1.....
MEFV geninde görülen mutasyonlar.

Şekil- 2.....
Pyrin proteini.

Şekil- 3a ve 3b.....
Pyrin proteininin inflamasyondaki yeri.

Şekil- 4
Diyastolik mitral akımının, PWD kaydının şematik görünümü.

Şekil- 5.....
Mitral kapak, pulmoner ven akımının ve mitral annulus hareketinin PWD kayıtları.

Şekil- 6.....
Pulmoner ven akımının PWD kaydının şematik görünümü.

Şekil- 7a ve 7b.....
Normal kalpte, mitral annulus hareketinin PWD kayıtları.

Şekil-8.....
Miyokardiyal performans indeksinin hesaplanması.

Şekil- 9.....
FMF'li 30 hastamızın genetik mutasyon dağılımı.

I.GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), Türkler, Araplar, Yahudiler ve Ermenilerde sık görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalık, tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan, ateş ile birlikte karın ağrısı, plevrit, perikardit, peritonit ve artritle seyrederek. Birçok organda tutulum olmasına rağmen, en önemli komplikasyonu renal amiloidoza bağlı böbrek yetmezliğidir (1, 2).

Hastalık tipik olarak tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile seyrederek. Hastalarda, plevral ve perikardiyal inflamasyona bağlı göğüs ağrısı olabilir. Perikardit gelişebilir, ancak tamponad ve konstrüktif perikardit nadirdir (1-3).

Atak döneminde, fibrinojen, sedimentasyon, CRP, IL-2, IL-6, TNF- α , serum amiloid A ve makrofaj inflamatuvar protein-1 α gibi birçok sitokin serumda düzeyi artmaktadır (3). FMF, atak dönemlerinde inflamasyonlarla birlikte seyreden bir hastalık olmasına rağmen, atak dönemi dışında ki dönemlerde de inflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir (4).

Hastalık genetik geçişlidir ve hastalığa neden olan MEFV (Mediterranean FeVer) geni, 16. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. MEFV geni, sağlıklı bireylerde pyrin ya da marenostriin adı verilen proteini üretmektedir (1, 2).

Pyrin 781 aminoasit içeren, 86 kDa ağırlığında pozitif yüklü bir proteindir. Özellikle periferik kan granülositlerinin sitoplazmasında bulunur. Uyarılmamış nötrofillerde pyrin çok az bulunur veya yoktur. Pyrin proteini stres anında inflamasyonu sınırlayan bir proteindir. FMF hastalığında, pyrin görevini yerine getiremez ve inflamasyon atakları engellenemez. Sonuçta hastalarda ateş, karın ağrısı ve serozit tablosu gelişir (5).

Kronik inflamatuvar hastalıklar (romatoid artrit, sistemik lupus eritematosuz ve skleroderma) çeşitli yollarla kalp tutulumu yapabilmektedir. FMF de kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu nedenle FMF'li hastalar da kardiyovasküler tutulum açısından risk altındadır (6). Bugüne kadar bu konuda yeterli çalışma yapılmamıştır.

Bu veriler doğrultusunda; koroner arter hastalığı risk faktörlerini taşımayan, atak dönemi dışında olduğu tespit edilen FMF'li hastaların transtorasik ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonlarını değerlendirerek, sağlıklı bireylerle karşılaştırdık. Böylece FMF'in kalp fonksiyonlarına olan etkisini tespit etmeye çalıştık.

II.GENEL BİLGİLER

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FAMİLİAL MEDİTERRANEAN FEVER, FMF)

2.1. TARİHÇE-EPİDEMİYOLOJİ

Ailevi Akdeniz Ateşi Türkler, Araplar, Yahudiler ve Ermenilerde sık görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalık tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan, ateş ile birlikte karın ağrısı, plevrit, perikardit, peritonit, artrit ve erizipel benzeri deri lezyonları ile seyreder (7).

FMF, ilk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından tanımlanmıştır. İlk vaka 16 yaşında, tekrarlayan ateş ve karın ağrısı olan Yahudi bir genç kızda paroksizmal seyir gösteren bir hastalık olarak bildirilmiştir. Siegal 1945 yılında, kendisinde ve New York'ta yaşayan 10 Ashkenazi Yahudisinde aynı tablonun olduğunu saptamıştır ve hastalığı Benign Paroksizmal Peritonit ismi ile yayınlamıştır (8). Reiman ise 1948 yılında, FMF için 'Periyodik Hastalık' tanımlamasını kullanmıştır. Catton ve Mamou da 1951 yılında ilk kez hastalığın ailevi olduğuna dikkat çekmişler ve 1956 yılında FMF'li hastalarda amiloid gelişebileceğini bildirmişlerdir. Heller ve Sohar ise 1958 yılında ilk kez "Ailevi Akdeniz Ateşi" tanımını kullanmışlar ve 1961 yılında hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir. Ülkemizde ise ilk FMF hastası 'Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu' adı ile 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından bir erişkinde tanımlanmıştır (9).

Goldfinger ilk kez 1972 yılında FMF tedavisinde kolşisinin faydalarını ortaya koymuştur. Birbirinden farklı iki grup araştırmacı da 1997 yılında bu hastalıktan sorumlu olan MEFV genini tanımlamışlardır (10).

Literatürde FMF; Rekürrent Herediter Poliserozit, Periyodik Peritonit, Benign Paroksizmal Peritonit, Familyal Rekürrent Poliserozit, Periyodik Ateş, Periyodik Amiloid Sendromu, Periyodik Peritonit Sendromu, Ermeni Sendromu, Reimann Periyodik Hastalığı ve Siegal-Cattan-Mamou Sendromu gibi değişik şekillerde isimlendirilmiştir (10).

2.2. SIKLIK

FMF, birçok etnik grupta görülmekle birlikte, hastaların çoğunluğu Anadolu ve Ortadoğu kökenlidir ve Türkiye, Suriye ve Lübnan'da sık gözlenmektedir. Hastalık en sık bu bölgelerdeki Türklerde, Araplarda, Yahudilerde ve Ermenilerde görülmektedir. Ashkenazi Yahudilerinde (Doğu Avrupa kökenli Yahudiler) taşıyıcılık oranı 1/135 iken, Sefardik Yahudilerinde (İspanya, Kuzey Afrika) ve orta batı Ermenilerinde taşıyıcılık oranı 1/8-16 olarak gösterilmiştir. Lübnan ve Güney Kalifornia da yaşayan Yahudi halkında ise taşıyıcılık oranı 1/7 bulunmuştur (8, 9).

FMF'in ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 olarak bildirilmektedir. Taşıyıcılık oranı ise değişik araştırmalarda % 15-34 olarak rapor edilmiştir. Bir başka deyişle ülkemizde her beş kişiden biri taşıyıcı konumdadır (11). Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Sivas ilinde yapılan bir çalışmada, hastalığın görülme sıklığı 30/10000 olarak tespit edilmiştir (12). Buna karşın Özen ve arkadaşlarının (13) 1998 yılında yaptıkları sıklık çalışmasında ise FMF sıklığı 2.3/10.000 olarak bildirilmiştir.

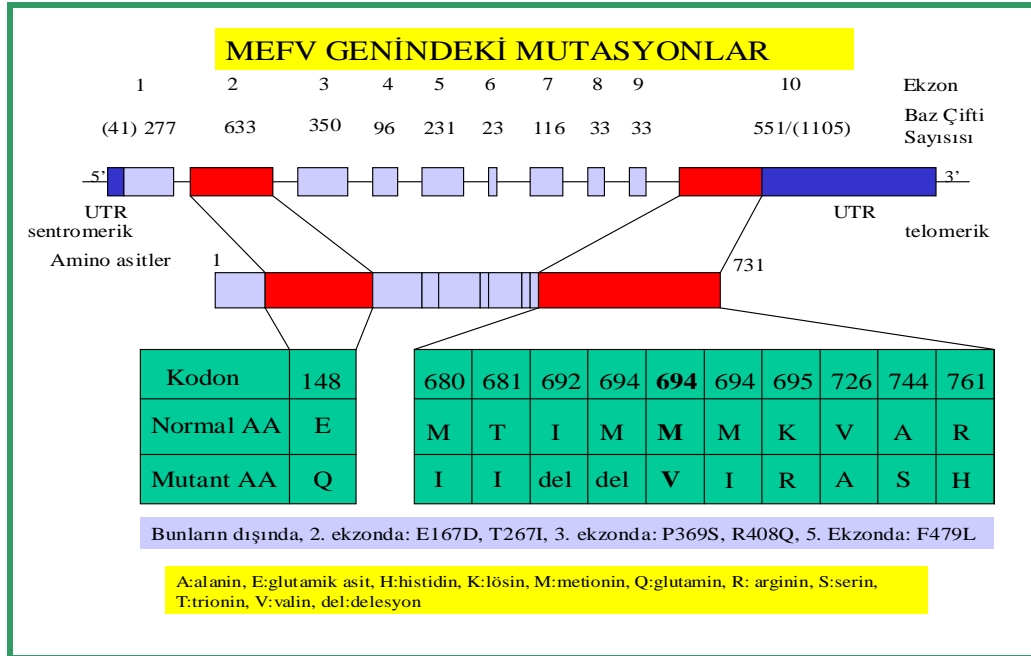
FMF, Türkiye'nin belli bölgelerinden köken alan kişilerde daha sık görülmektedir. İsmindeki Akdeniz tanımlamasının aksine FMF, daha çok İç Anadolu (Sivas, Tokat, Kayseri), Batı Karadeniz (Kastamonu, Sinop), Doğu Karadenizin iç kesimleri (Gümüşhane, Bayburt), Doğu (Ağrı, Kars, Erzurum) ve Güneydoğu Anadolu'da (Malatya) daha sık görülmektedir. Otozomal resesif geçişli olması nedeniyle, akraba evliliğinin daha fazla olduğu

bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır ve hastalığın olduğu ailelerde, akraba evliliğinin sıklığı % 30-40 civarında bulunmuştur (14).

2.3. GENETİK

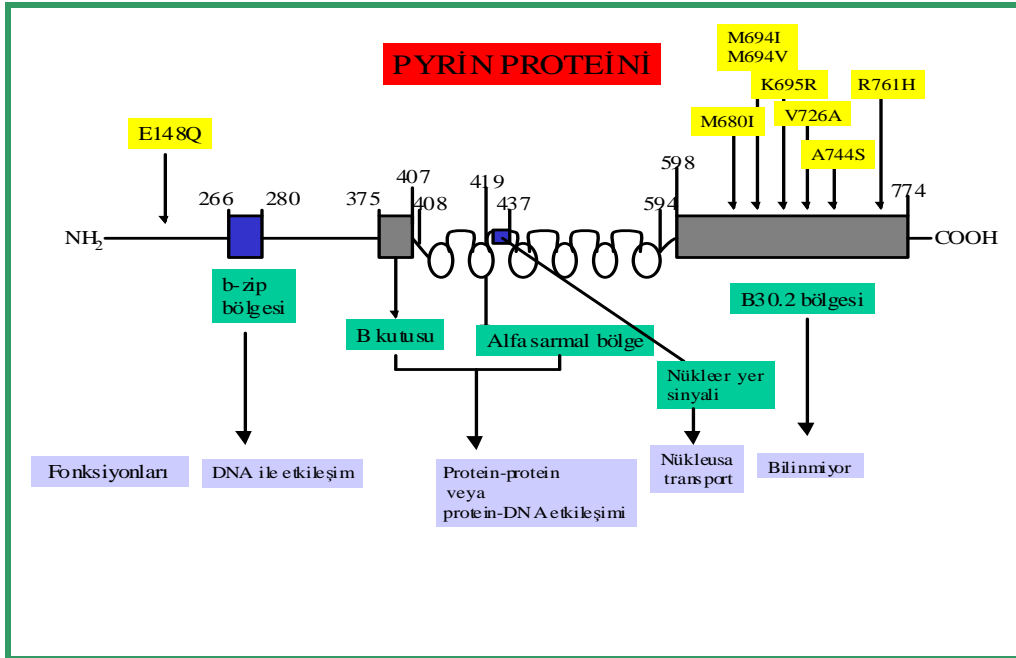
FMF, otozomal resesif geçiş göstermektedir. FMF geninin (MEFV), 16 nolu kromozomun kısa (16p) kolunda olduğu, 1992 yılında saptanmış, 5 yıl sonrada İki uluslararası farklı grup, aynı zamanda FMF genini tanımlamışlardır (15-17).

MEFV (Mediterranean FeVer) geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p) 13.3 bölgesinde 10 ekzonluk, 15 kilobazlık bir gendir ve 3505 nükleotitten oluşmaktadır. Bugüne dek MEFV geninde 20'den fazla mutasyon tanımlanmış ve M694V, M680I, M694I, V726A, E148Q mutasyonları da en sık görülen mutasyonlar olarak belirlenmiştir. Türklere en sık görülen mutasyonların ise M694V, M680I, V726A olduğu tespit edilmiştir (18). Şekil 1'de MEFV genindeki mutasyonlar gösterilmiştir.



Şekil-1: MEFV geninde görülen mutasyonlar.

MEFV geni sağlıklı bireylerde, 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 olmaktadır. Pyrin-marenostirin proteini, nötrofillerde yer almakta ve her dokuda bulunmamaktadır (19, 20). Şekil 2 pyrin proteinini göstermektedir.



Şekil-2: Pyrin proteini.

Homozigot M694V mutasyonuna sahip bireylerde, hastalık bulguları oldukça şiddetli görülür. Ayrıca bu bireylerde amiloidoz gelişme riski de yüksektir. V726A mutasyonuna sahip hastalarda ise, amiloidoz gelişme riski daha azdır. Ayrıca amiloidoz sıklığı etnik yapıya bağlı olarak da değişkenlik göstermektedir. Amiloidoz Türklere % 60, Nonashkenazi Yahudilerinde % 27

ve Amerikada yaşayan Yahudilerde ise % 1-2 oranında görölmektedir. Kolşisin ile tedavi amiloidoz gelişimini yavaşlatmaktadır (21, 22).

M694V mutasyonunun en sık Nonashkenazi Yahudilerinde ve Türklerde göröldüğü bildirilmiştir. Bu konuda Akar ve arkadaşlarının (23) yaptıkları çalışmada; 230 FMF'li hastada, M694V mutasyonu, sıklığının % 44 oranında olduğunu tespit etmişlerdir.

2.4. PATOGENEZ

Hastalığın etiopatogenezi için çeşitli hipotezler sürölmüş olup, henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Atakların, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki bir bozukluktan kaynaklandığı hipotezi en popüler görüştür (24).

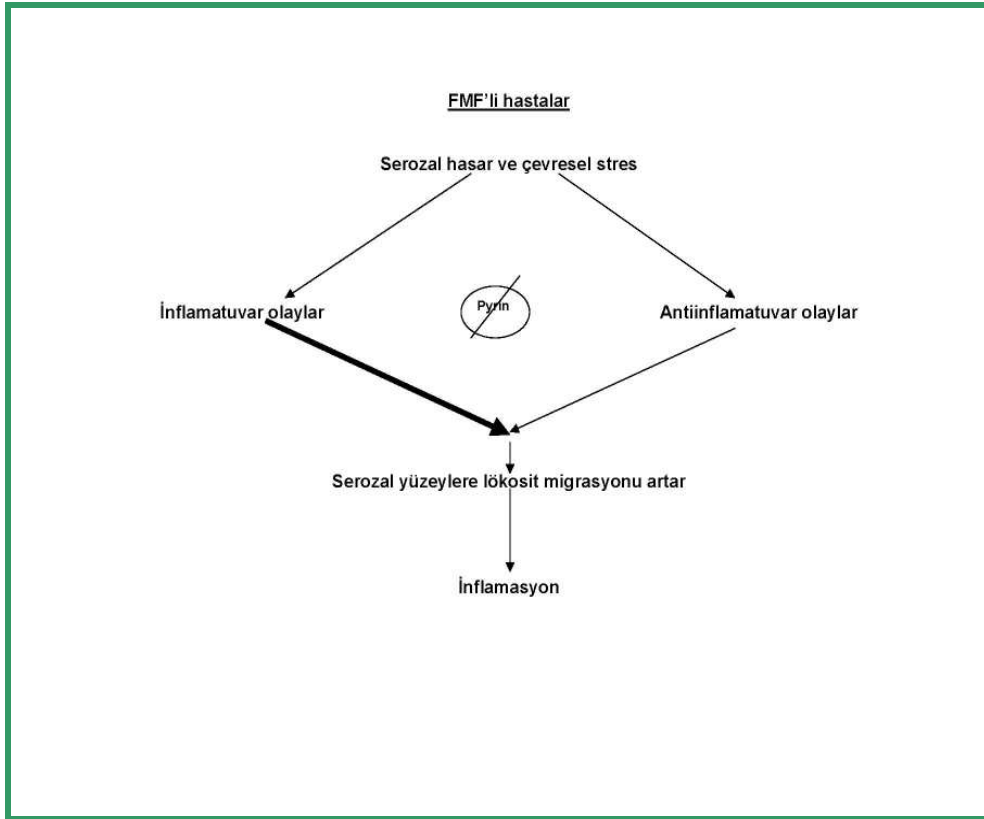
2.4.1. FMF'den Sorumlu Genin Tanımlanması:

MEVF genindeki mutasyon, FMF'de belirgin olup, hastalığa neden olan en önemli genidir. Bu gen pyrin veya marenostin adlı proteini üretir (24).

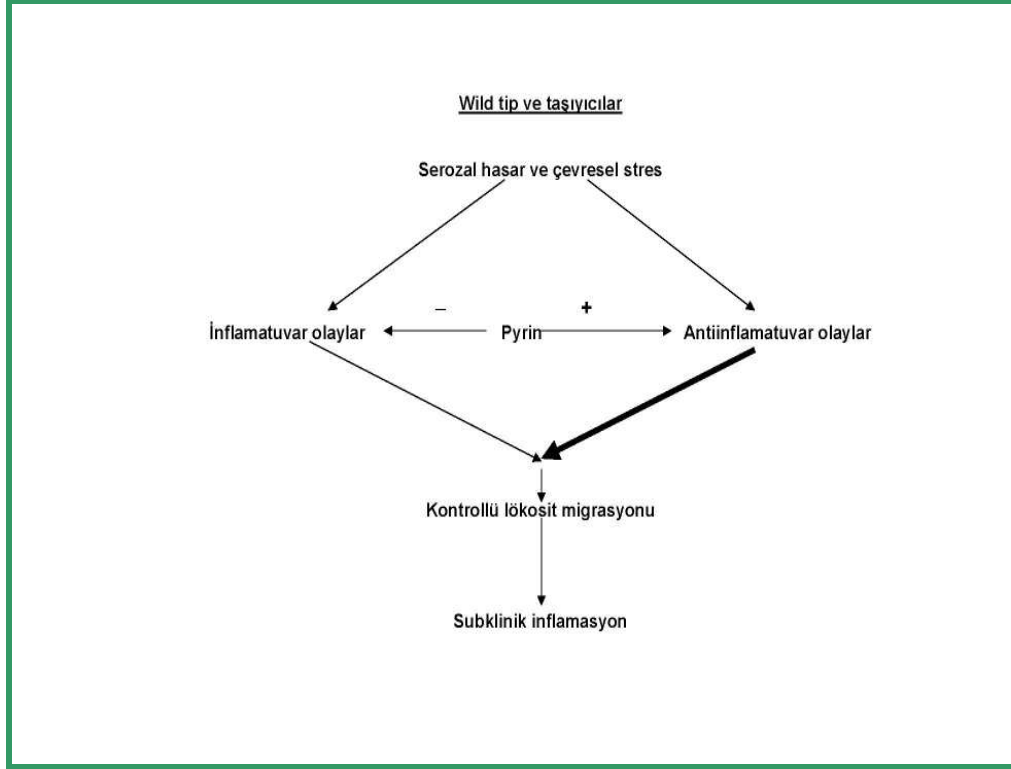
Pyrin 781 aminoasit içeren, 86 kDa ağırlığında pozitif yüklü bir proteindir ve özellikle periferal kan granülositlerinin sitoplazmasında bulunur. Uyarılmamış nötrofillerde pyrin ya çok az bulunur yada yoktur (16). MEFV geni, yoğun olarak polimorf nüveli lökositlerde bulunmasına rağmen, lenf nodu, dalak ve diğer non-hematolojik hücrelerde bu gen saptanmamıştır (6, 10).

Pyrin proteini stres anında inflamasyonu sınırlayan bir proteindir. FMF hastalığında pyrin görevini yerine getiremez ve inflamasyon atakları engellenemez. Sonuçta hastalarda ateş, karın ağrısı ve serozit tablosu gelişir (5, 25).

Pyrin proteininin kesin etkisi bilinmemekle beraber, fonksiyonunun, kemotaktik ateş (C5a) veya İL-8 (interlökin-8) inhibitörü olabileceği düşünülmektedir. Bazı yazarlar bu proteinin, nükleusta C5a inhibitörünün kodlanmasını düzenleyen bir faktör (transkripsiyon faktörü) olduğunu, protein fonksiyon bozukluğu nedeniyle inhibitör oluşmadığını ve bu nedenle normalde inflamasyon oluşturmayacak uyarıların, serozal yüzeylerde inflamasyona neden olduklarını ileri sürmektedirler (26). Normal pyrin/marenostrin seviyeleri, inflamatuvar uyarıya karşı üretilen hedef kemotaktik faktörleri baskılamaktadır. Pyrin, proinflamatuvar sitokinlerin baskılayıcısı veya antiinflamatuvar sitokinlerin sentezini artıran bir faktör olabilir. FMF hastalarında, bu yetenek bozulduğundan kemotaktik faktörün inhibisyonu gerçekleştirilemez ve ateş olur (27). Şekil 3a ve 3b pyrin proteininin inflamasyondaki yerini göstermektedir.



Şekil-3a : Pyrin proteininin inflamasyondaki yeri.



Şekil-3b : Pyrin proteininin inflamasyondaki yeri.

2.4.2. Nötrofillerin Rolü:

FMF atakları sırasında, nötrofillerden zengin serozal inflamatuvar reaksiyonlar meydana gelmektedir. Bunu araştırmak amacıyla FMF'li hastaların nötrofilleriyle, sağlıklı olguların nötrofilleri, in vitro şartlarda karşılaştırılmıştır. Sonuçta FMF'li hastaların nötrofillerinin fagositoz, kemotaksis özelliklerinin, mikrotübüler fonksiyon ve morfolojilerinin normal olduğu gösterilmiştir (28).

2.4.3. Katekolamin Metabolizma Bozukluğu:

FMF'li hastalarda, katekolamin metabolizmasının bozuk olduğu düşünülmektedir. Bunu belirlemek amacıyla Hayashi ve arkadaşları (29), 1976 yılında FMF'li hastalara noradrenalin infüzyonu yaptıklarında, FMF atağının başladığını ve idrarla noradrenalin atılımının arttığını saptamışlardır.

Reserpin verilerek bu hastaların noradrenalin depoları boşaltılarak nörotransmitterlerin salınımı azaltıldığında, sonuçta akut FMF atağının, baskılandığını görmüşlerdir.

Bu konuda yapılmış diğer bir çalışma Barakat ve arkadaşlarının (30) çalışmalarıdır; FMF'li 22 olguya, ortalama 13.6 ay süreyle düşük doz reserpin verdiklerinde, olguların % 60'ında atakların ya tümüyle baskılandığını, ya da atak sıklığının belirgin şekilde azaldığını gözlemlemişlerdir. Aynı grup, FMF'dekine benzer semptomları görmek için FMF'li olgulara ve sağlıklı bireylere semptomimetik bir madde olan metaraminolü infüze edip, yanıtı gözlemlediklerinde, infüzyondan sonra FMF atağına benzer, fakat daha hafif seyirli bir atak geliştiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca bu yöntemin FMF tanısını koymada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yine Barakat ve arkadaşları (31), dopaminin noradrenaline dönüşmesini sağlayan dopamin beta hidroksilazın artan düzeylerinin, FMF'li hastalarda ataklara neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Fakat diğer çalışmalarda, sağlıklı kontrollerle FMF'li hastalardaki beta hidroksilaz düzeylerini karşılaştırdıklarında, anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (32-34).

2.4.4. Lipokortin Yetersizliği:

Lipokortin, fosfolipidleri araşidonik asite çeviren fosfolipaz A₂ enzimini baskılamaktadır. Shohat ve arkadaşları (35) FMF patogenezinde, lipokortin yetersizliğini sorumlu tutmuşlarsa da, henüz FMF'li hastalarda lipokortin eksikliği gösterilememiştir (1)

2.4.5.İmmünolojik Anormallikler:

Hastalığın temelinde otoimmün mekanizmaların bulunabileceği de düşünülmüş, ancak spesifik otoantikolar saptanamamıştır. Semptomların steroidlere yanıt vermemesi, patogeneizde otoimmün değişikliklerin rol oynadığı görüşünü azaltmıştır (36).

2.4.6.C_{5a} İnhibitör Protein Eksikliği:

İnhibitör protein eksikliği, FMF patogenezinin açıklanmasında ileri sürülen diğer bir hipotezdir. C_{5a} nötrofiller için güçlü bir kemotaktik etkiye sahiptir. C_{5a} inhibitör protein eksikliğinde, C_{5a} ve güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan IL-8 inhibe edilememektedir. Sonuçta inflamasyon durdurulamamaktadır. FMF'li hastaların eklem ve peritoneal sıvılarında bu inhibitör proteinin eksik olduğu tespit edilmiş olması, FMF fizyopatolojisinde C_{5a}'nın da yer aldığı düşünmektedir (37, 38).

2.4.7.Proinflamatuvar Sitokinlerin Rolü:

Diğer bir hipotezde tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ile ilişkilidir. TNF- α endotel hücrelerine lökosit göçünü arttıran, nötrofilleri aktive eden, akut faz yanıtlarını başlatan proinflamatuvar bir sitokindir. Schattner ve arkadaşları (39), FMF atağı sırasında TNF- α düzeylerini belirgin şekilde düşük bulmuş olmalarına rağmen diğer çalışmalarda; Özyılkan ve arkadaşları (40) ile Erken ve arkadaşları (41), atak döneminde TNF- α düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak TNF- α 'nın FMF fizyopatolojisinde yer alıp almadığı netleştirilememiştir.

2.5.KLİNİK BULGULAR

Hastalığın başlangıç yaşı % 80 oranında ilk 10 yaşda, % 90 oranında ise ilk 20 yaşdadır (5,10). Erkek ve kadınlarda benzer oranlarda görülmektedir. Bazı yayınlarda ise Erkek/Kadın oranı 1.5-2/1 olarak bildirilmiştir. FMF, nadiren 40 yaşından sonra tespit edilir. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı ise 4-5 yaşları arasındadır (8).

FMF; semptomları erken yaşta başlayan, atak sıklığı fazla olan, yüksek doz kolşisin kullanan, artrit ve erizipel benzeri eritemi olan hastalar ile ailesi ve kendisinde amiloidoz gelişen hastalarda daha şiddetli seyreder (8).

Hastalarda tipik olarak tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları olmaktadır. Atakların sıklığı ve şiddeti bireylere göre değişebileceği gibi, aynı bireyde bile farklılıklar gösterebilmektedir. Ataklar ani başlangıçlı olup, genellikle 12-72 saat içerisinde son bulmaktadır. Atakların en şiddetli dönemi ilk 12 saatte görülür. Atakların sıklığı haftada bir ile yılda bir arasında değişebilmektedir. Hastaların ataklar arasındaki dönemde hiçbir yakınması olmaz. İlerleyen yaşla birlikte atakların şiddetinin ve sıklığının azaldığı gözlenir (10, 23).

Birçok hasta kadında atakların daha çok menstürel dönemde görülmesi, gebelik sırasında atakların kaybolup, doğumdan sonra tekrar başlaması kadın seks hormonlarının hastalığın şiddetini etkilediğini düşündürmektedir (8, 9).

Bazı hastalar atağın başlayacağını sıcak basması veya terleme gibi prodromal belirtilerle anlayabilirler (14). Soğuk ortamlar, mensturasyon, emosyonel stres, yoğun fiziksel aktivite ve egzersiz FMF atağını başlatabilir. Ateş yüksekliği çoğu kez 39-40 C⁰ yi bulmaktadır. Ateş her FMF atağına eşlik

etmeyebileceği gibi, bazen tek bulgu olarakda karşımıza çıkabilir. Hastalar ataklar arasındaki dönemde tamamen sağlıklıdırlar (9, 10, 23).

2.5.1. Peritoneal Semptomlar:

Karın ağrısı genellikle ateşten birkaç saat önce başlar, ateş normale döndükten sonra 1-2 gün daha devam edebilir. Ağrı yaygın veya karının bir kadranında lokalizedir. Periton inflamasyonu sonucunda gelişen peritonite bağlı olarak karında hassasiyet, barsak peristaltizminde azalma olabilir. Batın grafilerinde hava-sıvı seviyeleri görülebilmektedir (10, 18).

Peritoneal semptomlar, FMF'li hastaların tümünde ataklarla ortaya çıkar ve akut batın bulguları ile benzer bulgulara sahiptir. Hastaların klinik bulguları appendisit, kolesistit ile benzer olması nedeniyle, bu hastalara appendisit ve kolesistit tanıları konarak, appendektomi, kolesistektomi yapılabilmektedir. Semptomlar, nefrolitiazis semptomlarına benzeyebilir. Hastalarda atak süresince kabızlık, atak sonrasında ise ishal ortaya çıkabilir. Tekrarlayıcı ataklar nedeniyle, barsaklarda yapışıklıklar görülebilir. Ayrıca FMF'in inflamatuvar barsak hastalıklarıyla birlikteliği de bildirilmiştir (10, 18).

2.5.2. Plevral Ve Perikardiyal Semptomlar:

FMF'de plevra ve perikardda inflamasyon olabilmektedir. Plevral ve perikardiyal semptomlar, etnik gruplar arasında değişken olmakla birlikte, plevral semptomların oranı % 25-80 arasında rapor edilmiştir. Perikardit gelişebilir, ancak tamponad ve konstriktif perikardit nadirdir. Perikardit görülme sıklığı farklı çalışmalardan alınan verilere göre % 0.5-2.4 arasında değişmektedir (9, 10, 42, 43). Ülkemizde Tutar ve arkadaşları (43) tek bulgusu tekrarlayan perikardit olan iki FMF olgusu tanımlamışlardır.

FMF'de göğüs ağrısı genellikle tek taraflı olup, solunumu güçleştiren ve hastanın yüzeysel solunumuna neden olan tiptedir. Bazen göğüs ağrısının nedeni perikardit olabilir. Akciğer grafisinde de plevral effüzyon saptanabilmektedir (9, 10, 42, 43) .

2.5.3. Sinoviyal Semptomlar:

Hastaların % 95'inde tekrarlayan akut artrit atakları görülürken, % 5'inde kronik tekrarlayan artrit gözlenir. Eklem bulguları, spontan, travma ile veya uzun süreli egzersizle ortaya çıkabilir. FMF'de akut monoartrit şeklinde alt ekstremitenin büyük eklemleri tutulabilir. Artrit birkaç gün, en fazla bir ay sürer ve sekel bırakmadan kendiliğinden düzelir. Akut eklem romatizması ve juvenil romatoid artritdekine benzer gezici poliartrit olabilmektedir. Bu nedenle hastalar yanlış tanı alabilmektedir (8-10).

Tekin ve arkadaşları (44) 1999 yılında, akut romatizmal ateşin (ARA) FMF'li hastalarda daha sık görüldüğünü rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise ARA'nın bu hastalarda sık görülme nedenlerinden birinin MEFV mutasyonlarının olabileceği vurgulanmıştır (45).

FMF'li hastaların % 50-60'ında yüksek ASO değerleri bildirilmiştir. FMF'in aşırı antistreptokokal antikor yanıtına yol açabileceği, uzun süre kanda bu antikorların yüksek kalabileceği ve streptokokal komplikasyonlara açık olabileceği ileri sürülmüştür (44, 45).

2.5.4. Diğer Semptomlar:

Dermatolojik bulgular; ortalama % 50 hastada alt ekstremitelerde özellikle dizin alt kısımlarında erizipel benzeri döküntüler gözlenmiştir. Deri sıcak, şiş ve ağrılıdır, döküntüler ortalama 2-3 gün sürer, tek başına veya

diğer bulgularla birlikte görülebilir. Döküntü ve ateş atakların tek bulgusu olabilir. Daha az sıklıkla ataklar arasında nodüler eritem veya özgün olmayan makülopapüler döküntüler görülebilir. Eritemli, hassas, 10-15 cm çapındaki keskin sınırlı sıcak lezyonlar, genelde diz altında, bacak ön yüzünde, ayak sırtında tek taraflı veya simetrik olarak yerleşip, 24-48 saat içinde kaybolmaktadır (10, 18).

FMF'li kadın hastalarda akut pelvik inflamatuvar hastalık (PID) görülebilmektedir. FMF'li erkekler hastalarda ise tunika vajinalis inflamasyonuna bağlı, testis torsiyonu meydana gelebilir (46, 47).

Fertilite, FMF'li erkek hastalarda etkilenmemiştir. FMF'li kadın hastalarda ise tekrarlayan peritonit nedeniyle, pelvik yapışıklıklar ve sonuçta infertilite olabilmektedir. Ayrıca ovulasyon disfonksiyonu nedeniyle de infertilite meydana gelebilir (48).

Hastalarda atak döneminde baş ağrısı olabilir. Bazı vakalarda aseptik menenjit dahi görülebilmektedir (10).

Tablo 1'de FMF'li hastalarda görülen klinik bulguların, çeşitli toplumlardaki sıklıkları gösterilmiştir (18).

Tablo I: FMF’li hastalarda görülen klinik bulguların, çeşitli toplumlardaki sıklıkları.

	Türkler	Yahudiler	Araplar	Ermeniler
Yüksek Ateş	93	100	100	100
Peritonit	94	95	82	96
Artrit	47	77	37	37
Plevrit	31	40	43	87
ELE	21	46	3	8

ELE: Erizipel benzeri eritem

2.5.5. VASKÜLİT

FMF’de Henoch-Schönlein purpurası (HSP) en sık görülen vaskülitir. Sıklığı % 5-7 arasında değişmektedir. Poliarteritis nodoza (PAN) ise % 1 oranında görülmektedir (49, 50). İlhan ve arkadaşları (49), aynı hastada FMF ile PAN’nın birlikte olabileceğini saptamışlardır. Vaskülit tablosu ile FMF atağı klinik ve laboratuvar bulguları yönünden benzerlik gösterirler. Bu nedenle, vaskülitler hem ayırıcı tanıda düşünülmeli, hem de aynı hastada iki hastalığında birlikte olabileceği unutulmamalıdır (50, 51).

FMF’li hastalarda deri lezyonları, myalji, hipertansiyon, kilo kaybı, nefrit veya perirenal hematoma ortaya çıkar ise, ayırıcı tanıda mutlaka PAN düşünülmelidir. PAN’nın, FMF ile birlikteliği halinde, hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (49, 50).

PAN arkuat ve interlobüler arterlerde mikroanevrizmalara yol açabilmektedir. Bu anevrizmaların da kendiliğinden rüptürü perirenal hematoma neden olabilmektedir. Bu komplikasyon PAN’da seyrek görülürken, FMF ile PAN’nın birlikteliğinde, hastaların yarısından fazlasında görülebilmektedir (52).

FMF'li hastalarda, Behçet hastalığı da sık görülmektedir. Bunun nedeni FMF'lilerde görülen mutasyonlar ile, Behçet hastalığında görülen mutasyonların benzer olmasıdır (50, 51).

2.5.6. AMİLOİDOZ:

FMF'in en önemli komplikasyonu, böbreklerde gelişen AA tipi amiloidozdur. Amiloidoz erkeklerde daha sık ortaya çıkmaktadır (53). FMF'li hastalarda, amiloidoz gelişimini önlemek için, erken tanı ve tedavi çok önemlidir (14).

Hastalığın ilk tanımlandığı yıllarda yapılan otopsi çalışmalarında, ölümlerin % 99'nunun nedeninin amiloidoz olduğu bildirilmiştir (54). Özdemir ve Sökmen (55), kolşisin tedavisinin uygulanmadığı yıllarda, FMF'li erişkin hastalarda amiloid görülme sıklığının % 60 olduğunu saptamışlardır. FMF'li hastaların, 40 yaşına kadar tedavi görmeyenlerinin % 90'ında amiloidoz gelişmektedir. Hastalarda düzenli kolşisin kullanımı, büyük ölçüde amiloidoz gelişimini önlemektedir (56).

M694V/M694V ve SAA1 α / α genotipinin birlikte olduğu FMF'li hastalarda, amiloidoz gelişme riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (56). Bununla beraber Türklere yapılan 2 ayrı çalışmada bu ilişki gösterilememiştir (53, 57). FMF'de farklı klinik tabloların oluşmasında ve amiloid gelişmesinde, sadece MEFV geni mutasyonlarının değil, çevresel ve diğer genetik faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir (53).

FMF'de amiloid böbrek dışında adrenal bezde, gastrointestinal sistemde, dalakta, karaciğerde, tiroid bezlerinde nadiren de kalpte birikebilmektedir. Kalpte amiloid birikimi sonucunda restriktif kardiyomyopati,

konjestif kalp yetersizliği, özđün olmayan EKG değişikliği meydana gelebilir (58).

FMF'lilerde amiloidoza bağlı renal yetmezlik gelişse de hipertansiyon nadir gözlenir (% 35). Bunun nedeni, adrenal bezlerin vasküler duvarında ve otonom sinir sisteminde amiloid birikimine bağlı fonksiyon kaybı ve sonuçta hipoaldesteronemi gelişmesidir (59).

Saatçi ve arkadaşları (60), FMF'li çocuklarda erkek cinsiyeti, ailede amiloid öyküsü olması, anne-baba akrabalığı, artrit ve sürekli mikroalbuminürinin amiloidoz gelişiminde belirleyici faktörler olduğunu göstermişlerdir.

Amiloidoz tanısı için böbrek, rektum ve cilt altı yağ dokusu biyopsileri yapılabilir (9).

2.6.LABORATUVAR BULGULARI

FMF'li hastalar için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Ataklar sırasında lökosit sayısında, eritrosit sedimentasyon hızında ve CRP, Serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobulin, seruloplazmin, C3, C4 gibi akut faz reaktanlarında artışlar olmaktadır (61).

Sitokinler, akut faz reaktanlarının oluşumunda esas mediatörlerdir. TNF- α , İL-6, ve İL-8 inflamasyonla ilişkili sitokinler arasında yer almaktadır. TNF- α ; akut inflamasyonda T-helper hücrelerinin aktivasyonunu artırır. İL-6, TNF- α ile sinerjistik etkileri olan bir sitokindir ve karaciğerdan akut faz reaktanlarının sentezini indükler. İL-8 ise, akut inflamasyon bölgesine lökositleri çekebilme yeteneğine sahip bir sitokindir. Bu 3 sitokinin tedavi alan ve almayan FMF hastalarında, atak döneminde serumda artış gösterdiği tespit edilmiştir (61). Nitrik oksit (NO) endotelden salgılanan en önemli

mediatördür ve FMF'li hastaların atak dönemlerinde, NO seviyesinin kanda azaldığı gösterilmiştir (62).

FMF'li hastaların, atak dışı dönemlerinde ve asemptomatik FMF taşıyıcılarında, CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur (63). FMF hastalarının, atak dışı dönemlerinde İL-1, İL-6 ve İL-8 düzeylerinin, yüksek olduğu saptanmıştır. Bu veriler, FMF hastalarında asemptomatik dönemde de subklinik inflamasyonun sürdüğünü düşündürmektedir (64, 65).

FMF'li hastalarda serum amiloid A düzeyleride yüksek bulunmuştur. Serum amiloid A subklinik inflamasyonu saptamada en iyi göstergedir (65). Subklinik inflamasyonu gösteren diğer bir belirteçte plazmadaki soluble vasküler endotelial growth faktördür. FMF'li hastalarda atak ve atak dışı dönemde soluble vasküler endotelial growth faktörün plazmada arttığı gösterilmiştir (66). Akut faz yanıtı amiloidoz gelişen vakalarda daha abartılıdır. Amiloidozun en erken bulgusu mikroalbuminüri ve proteinüridir.

FMF seyrinde görülen diğer bir laboratuvar bulgusu da, mikroskopik hematüri ve atak sonrasında dışkıda gizli kan görülmesidir (67).

2.7. TANI

FMF tanısı hastanın aile öyküsü, ataklarla karakterize tipik klinik öyküsü ve yardımcı laboratuvar testlerinden yararlanılarak konulmaktadır. Günümüzde FMF tanısında, 1997 yılından itibaren Tel-Hashomer tanı kriterleri kullanılmaktadır (68).

Tel-Hashomer Tanı Kriterleri

MAJOR KRİTERLER

1. Peritonit, plevrit veya sinovit ile birlikte tekrarlayan febril ataklar,
2. Predispozan hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz,
3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt,

MİNÖR KRİTERLER

- 1- Tekrarlayan febril ataklar,
- 2- Erizipel benzeri döküntü,
- 3- Ailede, birinci dereceden akrabada FMF öyküsü.

Kesin Tanı: 2 majör veya 1 majör 2 minör

Olası Tanı: 1 majör ve 1 minör

2.8.GENETİK TANI

Bu güne kadar 30'un üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonların % 85'inden 5 mutasyon sorumludur (M694V, M680I, M694I, V726A, E148Q). Klinik olarak kesin FMF tanısı alan hastaların % 41-76'sında homozigot (+/+) ve çift heterozigot [(+/-) veya (-/+)] MEVF mutasyonu saptanabilmekle beraber, diğerleri tek heterozigot veya mutasyon negatiftir (-/-). Bu durum, MEVF geninde henüz saptanmamış mutasyonların olduğunu veya MEVF geni dışında başka genlerinde FMF'e neden olabileceğini düşündürmektedir. Bir başka olasılıkta, tanının yanlış olabilmesi veya periyodik ateş sendromlarından biri olabileceğidir (8-10, 25). FMF'li hastaların genetik olarak tanı ve tedavi kriterleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo II: FMF'li hastaların tanı ve tedavi kriterleri

Klinik Tanı	Genetik Tanı	Son Tanı	Tedavi Kararı
Kesin FMF	+/+,+/-,-/-	Kesin FMF	Kolşisin
Olası FMF	+/+	Kesin FMF	Kolşisin
	+/-,-/-	Şüpheli FMF	Takip veya tedaviden tanı
FMF değil	+/+	Preklinik veya düşük penetrans	Klinik ve proteinüri takibi
	+/-,-/-	Taşıyıcı; FMF negatif	Tedavisi ve takibi yok

+/+: İki allelde mutasyon, +/-; Bir allelde mutasyon, -/-; Mutasyon yok

Genetik tanı, sadece klinik olarak şüpheli vakalarda uygulanacak bir yaklaşım olup, minör ya da destekleyici bir kriter olarak kabul edilmektedir. Bazı araştırmacılar, M694V homozigot mutasyonu varlığında, hastada klinik bulgu olmasa bile, yüksek amiloidoz gelişme riski nedeniyle tedaviye başlanması gerektiğini savunmaktadırlar (8, 25).

2.9.AYIRICI TANI

Hiperimmunglobülinemi D sendromu, FMF ile en çok karışan hastalıktır. Artrit şeklinde eklem tutulumu ön planda olan hastalar ise en fazla sistemik juvenil romatoid artrit (sistemik JRA, Still's hastalığı) ve daha az sıklıkta (% 6) ARA ile karışabilmektedir (69).

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar (69):

FEBRİL ATAKLAR

- Periyodik ateş ve farenjit
- Hiperimmunglobulin D sendromu
- Febril nötropeni

ABDOMİNAL ATAKLAR

- Nefrolitiazis (renal kolik)
- Tekrarlayan Pyelonefrit
- Pelvik inflamatuvar hastalık
- Ülseratif kolit
- Behçet hastalığı
- Abdominal epilepsi
- Peptik hastalık
- Porfiri

EKLEM ATAKLARI

- Septik artrit
- Juvenil romatoid artrit
- Akut eklem romatizması
- Behçet hastalığı
- Reiter hastalığı
- Spondilartropatiler

GÖĞÜS ATAKLARI

- Pnömoni
- Enfeksiyöz plöroperikardit
- Otoimmün plöroperikardit

SKROTAL ATAKLAR

- Testis torsiyonu
- Epididimit, orşit
- Behçet hastalığı

Periyodik ateşle seyreden sendromlar:

- Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati
- Hiperimmunglobulin D sendromu
- Ailesel Hibernian ateşi
- Behçet hastalığı
- Muckle Wells sendromu
- Kronik infantil, nörolojik, kutanöz ve artiküler sendrom

2.10.TEDAVİ

FMF tedavisinde yaşam boyu kolşisin kullanılmaktadır. Stephen Goldfinger 1972 yılında, uzun süreli kolşisin kullanımı ile FMF'li hastalarda atakların engellendiğini göstermiştir. Düzenli kolşisin kullanımı, FMF hastalarının büyük çoğunluğunda atakların oluşumunu azaltmaktadır. Kolşisinin atak şiddetini ve süresini azalttığı ve tüm hastalarda amiloid gelişimini önlediği de gösterilmiştir (70-72).

Kolşisin tedavisi ile hastaların yarısında ataklar tamamen ortadan kalkarken, % 40-45'inde atak sayısı ve şiddeti anlamlı olarak azalır. Hastaya ve aileye ilacın, yakınma olsun veya olmasın sürekli olarak kullanılması gerektiği anlatılmalıdır (14).

Kolşisin "Colchium autumnale" adı ile literatürde geçen, bitkinin ekstrelerinden elde edilen bir alkaloiddir. Albumine düşük, nötrofillerdeki mikrotübüllere yüksek ilgi duyarak bağlanır. Nötrofillerdeki düzeyi, plazmadaki düzeyinden yüksektir. Başlıca emilim yeri ileum olup, ağızdan alımı takiben, 0.5-2 saat içinde maksimum kan düzeyine ulaşır. Vücuttan atılımı başlıca safra ile, % 20-30 oranında ise idrar ile olmaktadır. Kolşisin, mitoz bölünme sırasında, metafazda mikrotübül sistemini inhibe ederek, monosit ve nötrofil

hareketini azaltarak, lizozomların degranülasyonunu, lökositlerdeki cAMP düzeyini arttırarak baskılamaktadır (71, 72).

Günlük 1 mg kolşisin kullanımı amiloid gelişimini engelleyen, en düşük etkin dozdur. Kolşisin, FMF'e bağlı amiloidoz gelişimini önlemede etkili olduğu kadar, ağır proteinürisi olan hastalarda, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı azaltmaktadır. Böbrek yetmezliği gelişmesi nedeniyle, renal transplantasyon yapılan FMF'li hastaların, transplante edilen böbreklerinde, amiloid birikiminin önlenmesi amacıyla, mutlaka kolşisin kullanılması önerilmektedir (71, 72).

Kolşisin yan etkileri olsa da, güvenli bir ilaçtır. Bulantı, kusma, hafif seyirli diyare gibi gastrointestinal yan etkiler genellikle geçicidir ve doz azaltımıyla gerilemektedir. Kolşisinin uzun süreli kullanımında, nadir de olsa, sindirim sisteminde emilim bozukluğu, geçici saç dökülmesi, miyopati, nöropati, kemik iliği baskılanması görülebilir. Erkeklerde oligospermi, azospermi de nadiren gelişebilmektedir (71, 72).

FMF'li hastalarda, hamilelik sırasında kolşisine devam edilmesi ve hamileliğin gerekli olduğu hallerde amniyosentez ile izlenmesi önerilmektedir. Kolşisin anne sütüne çok az geçtiğinden, emzirme döneminde de güvenli bir ilaçtır (73, 74).

Kolşisine yanıtız vakaların etnik, genetik ve farmakokinetik dağılımlarının araştırıldığı bir çalışmada, düşük sosyoekonomik grupta ve hastalığın şiddetli seyrettiği olgularda, cevabın yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada, kolşisine yanıt veren hastaların mononükleer hücrelerinde kolşisin düzeyi, cevap vermeyenlere göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Kolşisin tedavisine yanıtız vakalarda interferon alfa veya TNF alfa blokajı yapan ilaçların (eanercept) etkili olabileceği gösterilmiştir (20, 75).

Kolşisinin Antiinflamatuvar Etkileri (71):

- 1- TNF alfa sentezinin inhibisyonu,
- 2- Lökotrien B4 sentezinin inhibisyonu (güçlü kemotaktik ajan),
- 3- COX2 aktivitesinde, Tromboksan A2, Prostoglandin E2 sentezinde blokaj,
- 4- Nötrofilin endotele invazyonunun inhibisyonu,
- 5- Tirozin fosforilasyonun ve süperoksid anyon üretiminin inhibisyonu,
- 6- Alveolar makrofajlarda 5 lipooksijenazın inhibisyonu,
- 7- Gecikmiş hipersensitivite reaksiyonlarının, histamin, insülin, parathormon salınımının inhibisyonu.

2.11.EKOKARDİYOĞRAFI

Ekokardiyografi, kardiyovasküler sistemin anatomik ve fizyolojik özelliklerinin, yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak incelenmesini sağlayan bir yöntemdir (76). H.Hertz ve I.Edler'in, 1950 yılındaki çalışmaları, klinik ekokardiyografinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir (77).

Ekokardiyografi, bir ultrasound kullanım tekniğidir. Bu ultrasoundu sağlayan, transducerin içindeki piezoelektrik kristalleridir. Bu kristaller elektrik uyarısını mekanik uyarıya (ses dalgası) çevirir, dokulara iletilen ses dalgalarından yansıyanlar toplanır, yeniden elektrik uyarısına çevrilerek, ekranda görüntü oluşturulur (78).

Ekokardiyografi Teknikleri (78)

A-Sık kullanılanlar teknikler

- 1- M-mode ekokardiyografi
- 2- İki boyutlu ekokardiyografi
- 3- Doppler ekokardiyografi (continuous wave Doppler, pulsed wave Doppler)
- 4- Doku Doppler ekokardiyografi

B- Diğer teknikler

- 1- Transtorasik kontrast ekokardiyografi
- 2- Transözefagial ekokardiyografi
- 3- Fetal ekokardiyografi
- 4- 3 boyutlu ekokardiyografi
- 5- İntrakardiyak ekokardiyografi

2.11.1.M-mode Ekokardiyografi:

Tek boyutlu ekokardiyografidir. Transduserin yerleştirildiği kalp alanında, kesitsel olarak kalp yapılarını gösterir. Bu teknik ile (78, 79);

- a- Ventrikül boyutları, ventrikül septumu ve arka duvar kalınlıkları, damar çapları,
- b- Sol ventrikül sistolik fonksiyonları,
- c- Kalp kapaklarının hareketleri,
- d- Perikardiyal efüzyon değerlendirilmektedir.

2.11.2.İki Boyutlu (2-D) Ekokardiyografi:

Kalp yapılarının ve damarların, iki boyutlu kesitsel görüntüleri elde edilmektedir. Rutin iki boyutlu ekokardiyografi dört lokalizasyonda uygulanır (78, 79);

- 1) Parasternal (uzun ve kısa eksen): Sol ventrikül girişi ve çıkışı, sağ ventrikül çıkışı, atriyoventriküler kapaklar ve pulmoner arter değerlendirilir.
- 2) Apikal dört boşluk: Atriyumlar, ventriküller, atriyoventriküler kapaklar, pulmoner venler değerlendirilir.
- 3) Subkostal dört boşluk: Atriyal ve ventriküler septum, sistemik ve pulmoner venler değerlendirilir.
- 4) Suprasternal çentik: Çıkan aorta, arkus aorta ve inen aorta, pulmoner arter ve dalları, vena kava superior ve pulmoner venler değerlendirilir.

2.11.3.Doppler ve Renkli Doppler Ekokardiyografi:

Kalp ve damarlardaki normal kan akımını, kan akımında meydana gelen değişiklikleri belirlemede kullanılmaktadır. Doppler ile elde edilen hemodinamik bilgiler, iki boyutlu ve M-mode ekokardiyografi ile elde edilen bilgileri tamamlamaktadır. Doppler ekokardiyografide, transdusere doğru hareket eden kan akımı pozitif, Doppler dalgasının tersine uzaklaşan kan akımı ise negatif Doppler dalgasını oluşturmaktadır. Renkli Doppler ekokardiyografide ise, transdusere yaklaşan kan akımı kırmızı, uzaklaşan kan akımı mavi renkli görülmektedir (79).

Doppler ekokardiyografinin, pulsed wave Doppler (PWD) ve continuous wave Doppler (CWD) olmak üzere iki tipi vardır. Bu tekniklerle atrioventriküler kapak yetersizlikleri, semilunar kapak gradiyentleri, şant oluşturan konjenital kalp hastalıkları, kardiyak output ve diyastolik fonksiyonlar değerlendirilmektedir. Renkli Doppler ekokardiyografide, türbülant akım yeşil veya sarı renkte görülmektedir (79).

PWD'de, transducer Doppler sinyalini gönderdikten sonra, yeni bir sinyali göndermeden önce, yansıyan sinyallerin kendisine ulaşmasını bekler. Sinyali gönderen ve yansıyan sinyalleri toplayan kristaller aynıdır. CWD'de ise ultrasound sinyalleri transducer'dan sürekli şekilde gönderilir ve geri alınır. Sinyalleri gönderen ve geri alan kristaller yan yana iki ayrı kristaldir. Ultrasound sinyallerinin, gönderildiği doğrultu boyunca olan, kan akımının hızı ve yönü belirlenir (80).

2.11.3.1.Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Diyastol aort kapağının kapanmasından, mitral kapağın kapanmasına kadar olan dönem olarak tanımlanmaktadır. Sol ventrikülün normal diyastolik fonksiyonu, kalbin istirahatte ve egzersizde normal diyastol sonu volümünü, diyastolik basıncını, 12 mmHg'nın üzerine çıkarmadan, sağlayabilmesi olarak tanımlanmaktadır (81).

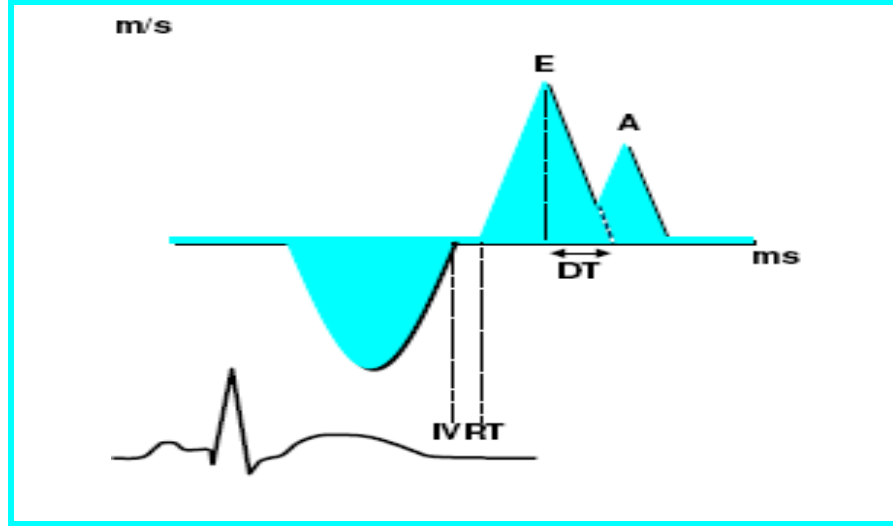
Organik kalp hastalıkları, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu yapabilir. Hipertansif kalp hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati, koroner arter hastalığı, dilate kardiyomiyopati ve kalp kapak hastalıklarında diyastolik disfonksiyon görülebilir (78). Sistolik fonksiyonların belirlenmesinde M mode ve iki boyutlu Doppler, diyastolik disfonksiyonun ve diyastolik kalp yetersizliğinin belirlenmesinde ise PWD kullanılmaktadır (79, 80).

Transmitral Akımın Pulsed Wave Doppler Analizi

Normal mitral akımı, sol atriyumdan sol ventriküle doğru olan bifazik akımdır. Sağlıklı kişilerde ilk dalga mitral E dalgası adını alır. E dalgası, mitral kapağın açılması ve kanın basınç farkı ile sol ventriküle hızlı doluşunu gösterir. İkinci dalga A dalgası olarak adlandırılır ve atriyum sistoli ile oluşur. A dalgası volüm ve hız olarak E dalgasından küçüktür. Genç ve sağlıklı kişilerde E/A oranı >1 olup, nadiren adölesanlarda ve genç yetişkinlerde E/A>2 olabilir. İlerleyen yaş ile birlikte ventrikülün doğal sertleşmesi ile beraber relaksasyon gecikmeye başlar. Bu durumda, E dalgasının hızı belirgin azalırken, A dalgasının hızı ise artar (82).

Sol ventrikül (SV) volümü sabit kalmak kaydı ile aort kapağının kapanmasından, mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre, izovolümetrik gevşeme zamanı (İVRT)'dir. İVRT PWD ile, aort ileri akımının bittiği noktadan, mitral diyastolik akımın başladığı nokta arası olarak belirlenir. Sol ventrikül

basıncındaki azalma, İVRT'yi belirleyen en önemli faktördür. Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek sol atriyum (SA) basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak İVRT'yi kısaltmaktadır. İVRT, sol atriyum doluş basıncı artmadan, E/A oranı değişmeden gözlenen ilk bozulma işaretidir. Elli yaş altında 65-90 msn, 50 yaş üstünde 70-110 msn, normal değerler olarak kabul edilmektedir. Deselerasyon zamanı (DT), transmitral diyastolik basınç farkının, E akım hızının pik değere ulaşmasından sonraki sıfırlanma noktasına kadar geçen süre olarak bilinmektedir (83, 84). Şekil 4'de diyastolik mitral akımının, PWD kaydının şematik görünümü verilmiştir.



Şekil-4: Diyastolik mitral akımının, PWD kaydının şematik görünümü.

1. Normal Diyastolik Fonksiyon

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen normal paternde; E/A>1, DT :200±40 msn, İVRT 70-90 msn'dir. Elli yaş üstünde E/A oranı küçülmeye başlar (82-84).

2. Tip I Diyastolik Disfonksiyon

Tip I diyastolik disfonksiyonda, E akım hızında azalma, A akım hızında artma, $E/A < 1$, DT ve İVRT'de uzama (DT >240 msn, İVRT >90 msn) görülmektedir. Tip I diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül iskemisi, sol ventrikül hipertrofisi ve artan yaşla birlikte tespit edilebilir (82-84).

3. Tip II Diyastolik Disfonksiyon

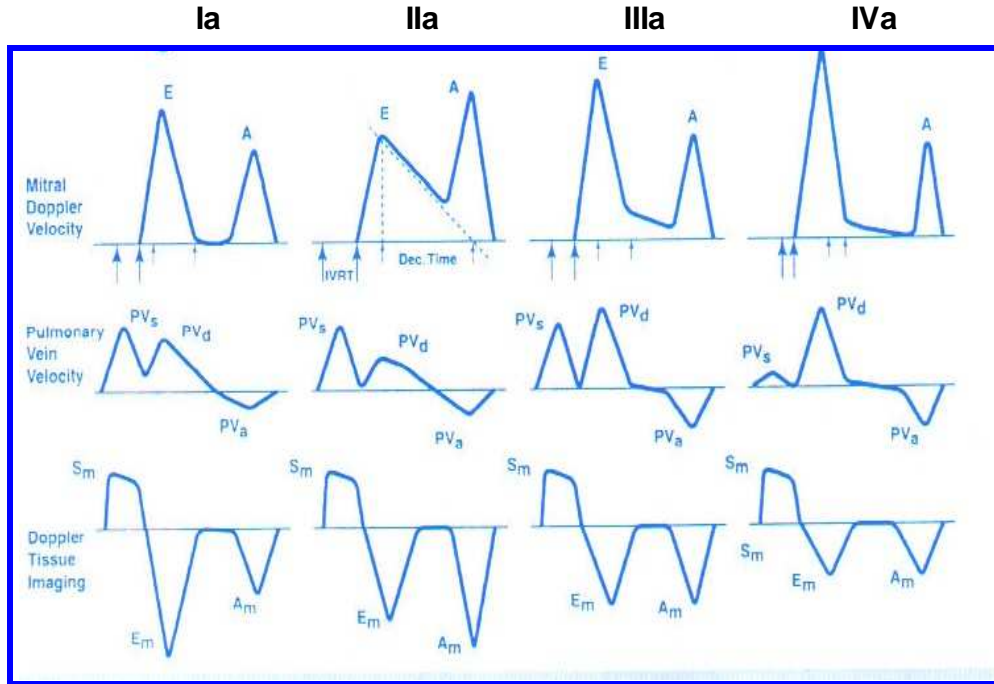
Tip 2 diyastolik disfonksiyon, tip 1 diyastolik disfonksiyon ile tip 3 ve tip 4 diyastolik disfonksiyonları arasındaki geçişi göstermektedir. Sol ventrikül doluş basıncının, normalin üst sınırını aşmaya başladığı dönemdir. Sol ventrikül doluş basıncı, genellikle 15 mmHg'dan fazladır. Normal PWD akım örneğini taklit eder (E/A 1- 2, DT :160-240 msn, İVRT <90 msn). Ön yükü azaltan valsalva manevrası ile $E/A < 1$ olması önemli bir bulgudur (82-84).

4. Tip III Diyastolik Disfonksiyon

Sol ventrikülün, gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada, miyokardın duvar katılığı artmıştır. Sol ventrikül doluş basıncı, genellikle 25 mmHg'nın üzerindedir. $E/A > 2$, DT <160 msn, İVRT <70 msn'dir. Ön yükü azaltan valsalva manevrası ile E/A oranı azalır (82-84).

5. Tip IV Diyastolik Disfonksiyon

Yüksek sol ventrikül basıncının, sol atriyum basıncını aşması nedeni ile, transmitral A dalga akım hızı yok denecek kadar azdır. DT <150 msn, İVRT <70 'dir. Valsalva manevrası ile değişim göstermez (82-84). Şekil 5 mitral kapak, pulmoner ven akımının ve mitral annulus hareketinin PWD kayıtlarını göstermektedir.



Şekil-5: Mitral kapak, pulmoner ven akımının ve mitral annulus hareketinin PWD kayıtları. Şekil Ia'daki dalgalar normal diyastolik fonksiyonları, şekil IIa, IIIa ve IVa'daki dalgalar ise sıra ile diyastolik disfonksiyonun evrelerini göstermektedir.

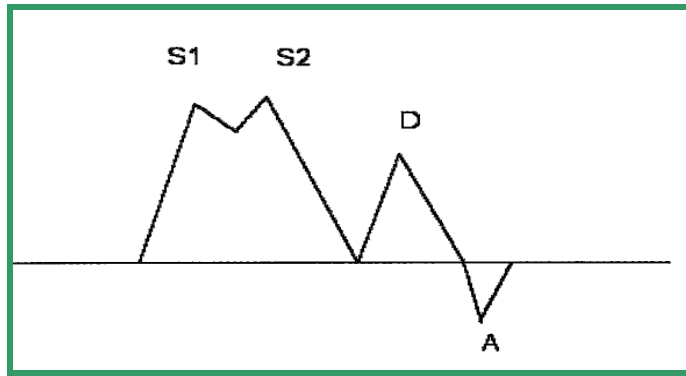
Pulmoner Ven Pulsed Wave Akımının Doppler Analizi

Sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, pulmoner ven akımları önemli bilgiler vermektedir (85). Normal akım örneği sistolik (Ps), erken diyastolik (Pd) ve ters atriyal kontraksiyon akımı olmak üzere (Ra) üç dalgadan oluşmaktadır. Bazı bireylerde sistolik dalga iki fazlı olabilir (85, 86).

Normal sağlıklı kişilerde 40 yaşın altında, Ps, Pd'ye eşit veya daha büyüktür. Yaşla birlikte Ps hızında artma, Pd hızında azalma ve Ra hızında artma olmaktadır. Bu, yaşla birlikte sol ventrikül dolusunda meydana gelen olumsuz değişimlerin, mitral akım Doppler paternine yansıdığı gibi, pulmoner ven Doppler paternine de yansıdığını göstermektedir. Ps ve Pd dalgaları,

genç erişkinlerde normalde eşittir. Uzamış gevşeme paterninde Ps/Pd oranı artarken, pseudonormal ve restriktif paternde Ps/Pd oranı azalır (85, 86).

Pulmoner ven Ra dalgasının amplitüd ve süresi sol ventrikülün diyastolik basıncı, sol atriyal kompliyans ve kalp hızı ile ilişkilidir. Ra dalgasının, normal amplitüdü genellikle 25 cm/sn'den ve transmitral A dalgasından kısadır. Atriyal basıncın giderek artması durumunda, Ra dalgasının hızı artar, süresi ise uzar. Ra dalga süresinin, mitral A dalga süresini geçmesi halinde, sol ventrikül diyastol sonu basıncının 15 mmHg'nın üzerinde olduğu söylenebilir (86). Şekil 6'da pulmoner ven akımının PWD kaydının şematik görünümü verilmiştir.



Şekil-6: Pulmoner ven akımının PWD kaydının şematik görünümü. S1; erken sistolik dalga, S2; geç sistolik dalga, D; diyastolik dalga, A; sol atriyumunun kasılması ile oluşan ters dalga.

2.11.4.Doku Doppler Görüntüleme:

Doku Doppler görüntüleme, kalp duvar hareketlerinin ve hızlarının ölçülmesi mantığına dayanmaktadır. Isaz ve arkadaşları (87), ilk kez 1989 yılında, doku Doppler görüntülemeyi tanımlamışlardır. Mc Dicken ve arkadaşları ise (88), 1992 yılında doku Doppler görüntülemeyi klinik kullanıma sokmuşlardır. Doku eritrositlere göre güçlü bir yansıtıcıdır, ancak daha yavaş hareket etmektedir. Öncelikle yüksek frekanslar ve düşük yoğunluktaki

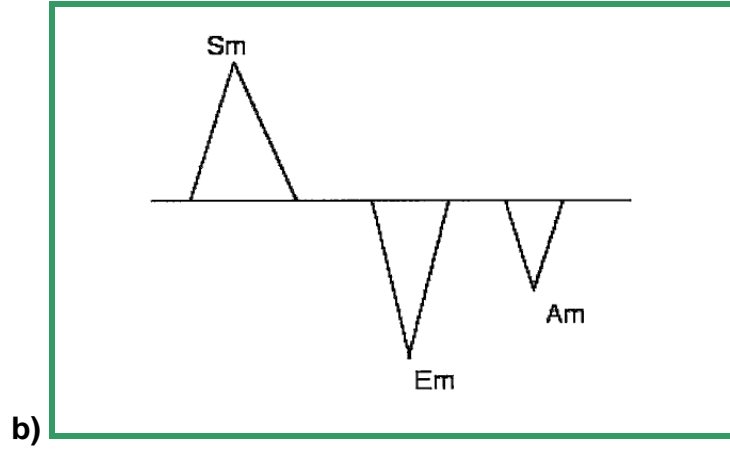
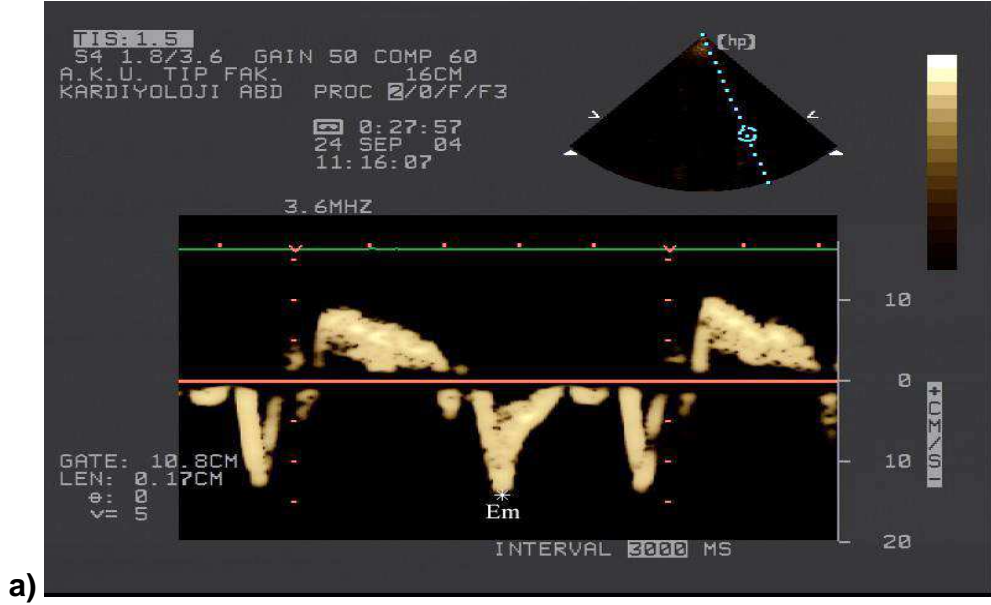
yansımalar (eritrositlerden) elimine edilmektedir. Renkli görüntüleme ile transducera yönelen duvarlar kırmızı, uzaklaşanlar mavi ile kodlanmıştır (89).

Pulsed Doppler sample volüm, miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılmaktadır. Sistolde ve diyastolde, miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilmektedir. Elde edilen veriler, sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için, miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı belirlenmektedir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi sayısal olarak değerlendirilmektedir (90).

Ejeksiyon fazında, apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (S), semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır. Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (Em) apikal incelemede negatiftir. İzovolümetrik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonra isabet eder. Em dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan Em dalgası direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlı olup ön yükten kısmen bağımsızdır (90, 91).

Geç diyastol döneminde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan Am dalgası oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu bir dalgadır. Am dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Diyastolik disfonksiyon olduğunda Em amplütünde azalma ile birlikte, annulus Em/Am oranı ters döner. E/Em >10 olması sol ventrikül dolum basıncının arttığını ve diyastolik disfonksiyonun varlığını gösterir. Normal durumda Em hızı >8cm/sn iken, diyastolik fonksiyonların bozulması halinde Em<8cm/sn olur. Normal olgularda Em/Am >1'dir. Em/Am <1 varlığında diyastolik

disfonksiyon tanısı konulur (91). E/Em, pulmoner kapiller wedge (PCW) basıncı ile de koreledir ve sol ventrikül dolum basıncını hesaplamada yardımcı olur. PCW basıncı hesaplamak için Nagueh ve arkadaşlarının (92) regresyon analizi ile geliştirdikleri denklem kullanılır. Şekil 7a ve 7b normal kalpte, mitral annulus hareketinin PWD kayıtlarını göstermektedir.

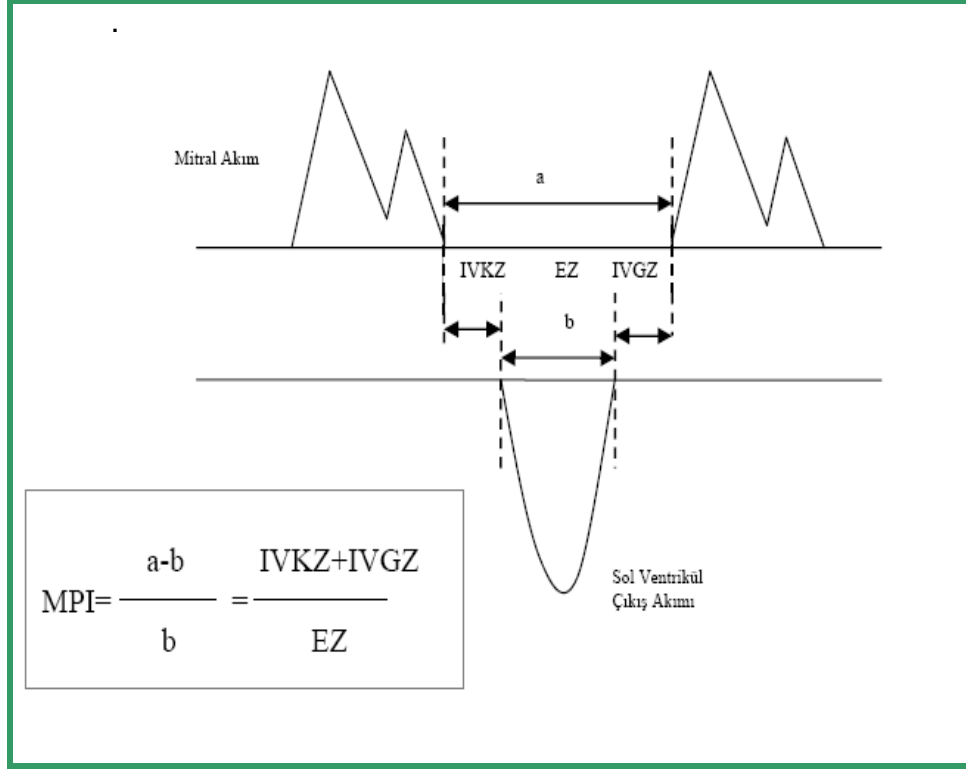


Şekil-7a ve 7b : Normal kalpte, mitral annulus hareketinin PWD kaydı. Sm; miyokardiyal sistolik dalga, Em; miyokardiyal erken diyastolik dalga, Am; miyokardiyal geç diyastolik dalga.

Pulsed wave doku Doppler ekokardiyografi, sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de kullanılabilir. PWD ile triküspit annulusundan elde edilen sistolik ve diyastolik hızlar, sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan parametrelerdir. Triküspit Et dalgasının amplitüdünde azalma, triküspit At dalgasının amplitüdünde artma, sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu göstermektedir (91). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki azalma, bu yöntemle tespit edilmiştir. Sağ ventrikül infarktüsüne bağlı olarak gelişen, sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde de pulsed wave doku Doppler kullanılabilir bir yöntemdir (90, 93).

2.11.5. Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI)

Miyokardiyal performans indeksi, (Tei indeksi) ilk kez Tei ve arkadaşları (94) tarafından, 1995 yılında uygulanmıştır. MPI hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları göstermektedir. Toplam sistolik zaman süresinden, ejeksiyon zamanının çıkarılması ve bulunan değerin ejeksiyon zamanına (ET) bölünmesi ile elde edilir. Toplam sistolik zaman süresi, izovolümetrik kontraksiyon süresi (İVCT), ejeksiyon zamanı (ET) ve İVRT'nin toplamına eşittir. Normal MPI 0,4'ün altındadır. Progresif artan değerler, kötüleşen ventrikül fonksiyonlarının göstergesidir. Şekil 8 MPI'nin hesaplanmasını göstermektedir.



Şekil-8: Miyokardiyal performans indeksinin hesaplanması. IVKZ: İzovolümetrik kontraksiyon süresi, IVGZ: İzovolümetrik gevşeme süresi, EZ: Ejeksiyon süresi.

III.MATERYAL VE METOD

Çalışma, 2007-2008 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yürütüldü.

1- Hasta çalışma grubu:

Çalışma grubunu, FMF tanısı konmuş olan hastalar oluşturdu. Bu gruptaki tüm hastaların tanısı Tel-Hoşhomer tanı kriterleri esas alınarak konulmuştu. Çalışmaya klinik ve laboratuvar verileri sonucuna göre, atak dönemi dışında olduğu tespit edilen, yaş ortalaması 33.7 ± 9.0 arasında, 24'ü erkek, toplam 44 FMF'li hasta alındı. Hastalar bilgilendirildikten ve onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Tip II diyabetes mellitüsü olanlar,
- Hipertansiyonu olanlar,
- Hiperlipidemisi olanlar,
- FMF atağı döneminde olanlar,
- Koroner arter hastalığı olanlar,
- Ekokardiyografide duvar hareket bozukluğu olanlar,
- Üre, kreatinin yüksekliği veya böbrek yetmezliği olanlar,
- Yakın zamanda geçirilmiş serebrovasküler hastalığı olanlar,
- Kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlar,
- BMİ (Beden kütle indeksi) 35 kg/m^2 'den fazla olanlar,
- Sol ventrikül kütlesi erkeklerde 125 g/m^2 , kadınlarda ise 110 g/m^2 'den fazla olanlar,
- Bilinen başka inflamatuvar hastalığı olanlar,
- Ciddi kapak hastalığı olanlar,
- Bilinen amiloidozu olanlar,

- Hipertirodisi olanlar,
- Sigara içenler,
- Alkol kullananlar,
- Gebe olanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastaların hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı, hastalığa eşlik eden bulguları, kolşisin kullanım süresi, alınan kolşisin dozu, düzenli ilaç kullanım öyküsü, genetik analizi, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolit düzeyleri ve tam kan sayımı değerlendirildi.

2- Sağlıklı kontrol grubu:

Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet yönünden benzer, yaş ortalaması 32.8 ± 7.5 olan, 22'si erkek, toplam 42 sağlıklı gönüllü alındı. Kontrol grubunu oluşturan bireylerin ailesinde FMF'li hastalar yoktu, sigara ve alkol kullanmıyorlardı. Tıbbi öykülerinde bilinen herhangi bir hastalığı yoktu ve laboratuvar bulguları normal (biyokimyasal testleri, hematolojik testleri, sedimentasyon düzeyi ve serum TSH, T3 ve T4 düzeyi) olarak saptandı.

Ekokardiyografi

Tüm ekokardiyografik incelemeler iki boyutlu, M-mode, PW Doppler ve doku Doppler donanımı olan HP Sonos 5500 cihazı ile yapıldı. İnceleme tüm gruplara aynı kişi tarafından uygulandı. Ekokardiyografi sessiz bir ortamda, sol yan yatar pozisyonda ve hasta sakin, rahat solunum yapar durumda yapıldı. Ölçümler, parasternal pencereden uzun aks ve apikal pencereden 4 ve 5 boşluk görüntülerinden alındı. Tüm ölçümler hasta soluğunu verirken,

elektrokardiyografik kayıt eşliğinde 25 cm/sn hızda, 3 ardışık ölçümün ortalaması hesaplanarak elde edildi.

Ölçümler için, mitral kapak bölgesinde sample volüm annuler çizginin, 1 cm üstündeki mitral kapakçık uçlarına, eş gelen nokta üzerine koyularak pulse Doppler kayıtları alındı. Deselerasyon zamanını ölçmek için E akım hızının en yüksek noktası ile azalarak bazal çizgiye indiği nokta arasındaki süre ölçüldü. Mitral kapak E ve A akım hızlarının en yüksek değerleri bulunarak, E/A oranı hesaplandı. İzovolümetrik gevşeme zamanı ölçümü için, sample volümü mitral kapakçık uçlarına denk gelecek şekilde yerleştirdikten sonra, transduser LV çıkış yoluna doğru yönlendirildi. Aort Doppler akımı görüldüğünde, aort akımının bittiği nokta ile mitral akımın başladığı nokta arası ölçülerek IVRT bulundu. Hastaların MPI'leri hesaplandı.

Sol ventrikül M-mode ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti (95, 96) önerilerine uygun olarak yapıldı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Teicholtz's formülü ile hesaplandı. Parasternal uzun eksen görüntülerden M-Mode yöntemi ile sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çaplarıyla anterior septum ve arka duvar diyastolik kalınlıkları ölçülerek, sol ventrikül kütlesi cihaz tarafından otomatik olarak belirlendi. Sağ atriyum ve sağ ventrikül çapları ölçüldü.

Pulmoner Ven Pulsed Wave Doppler Akımı: Pulmoner ven dalgaları, apikal dört boşluk görüntüde Pulsed wave sample volümü, sağ üst pulmoner venin 1 cm üstüne yerleştirilerek elde edildi. Sample volümün yerinin doğruluğu, renkli Doppler görüntüleme rehberliğinde onandı. Böylece; pulmoner sistolik ileri dalga (Ps), pulmoner ileri diyastolik (Pd) ve pulmoner diyastolik geri akımı (Ra) ölçüldü.

Doku Doppler Ekokardiyografisi; Uygun kazanç ayarı yapıldıktan sonra, apikal dört boşluktan inceleme yapıldı. Sistolik hız (S) ile erken (E) ve geç (A) diyastolik hızlar ile bunların oranları (E/A) ölçüldü. Doppler ölçümleri, kayıt hızı 100 mm/sn olacak şekilde ayarlanarak yapıldı.

Sol ventrikül doku Doppler değerlendirmesi, apikal dört boşluk pozisyonunda pulse wave Doppler ışını, mitral anulusun sol ventrikül arka duvarına yakın, kısmına yerleştirilerek yapıldı. Sağ ventrikül doku Doppler değerlendirmesi ise apikal dört boşluk pozisyonunda pulse wave Doppler ışını, triküspit anulusunun sağ ventrikül serbest duvarıyla birleşme yerine yerleştirilerek yapıldı. Kayıtlar sırasında Doppler ışınının endokard veya epikarda değil, miyokard üzerine yerleştirilmesine dikkat edildi. Her olguda tüm pozisyonlar için, 3 kalp atımında arka arkaya ölçümler yapılarak ortalamaları alındı.

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama±Standart sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student-t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney-U test kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample-t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık ise $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

IV.BULGULAR

Çalışma gruplarının genel özellikleri:

Çalışmaya 24 erkek (% 54.5), 20 kadın (% 45.5) toplam 44 FMF'li hasta, kontrol grubuna ise 22 erkek (% 52,4), 20 kadın (% 47,6), toplam 42 sağlıklı gönüllü birey alındı. Her iki grupta yaş ortalaması, cinsiyet, sistolik ve diyastolik kan basıncı, boy, kilo, beden kitle indeksi ve kalp hızı değerleri benzerdi. Grupların temel karakteristik özellikleri Tablo 3'de verildi

Tablo III: Grupların temel karakteristik özellikleri

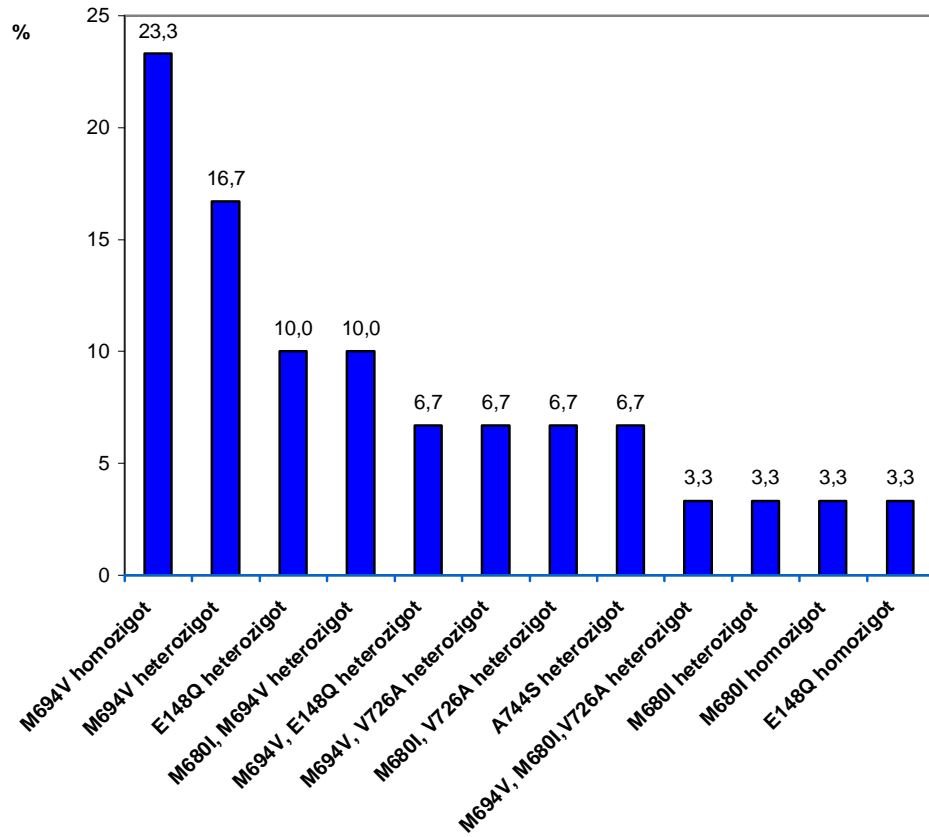
	FMF (n=44) (Ort±SD)	Kontrol (n=42) (Ort±SD)	p*
Yaş (yıl)	33.7 ± 9.0	32.8 ± 7.5	0.600
Boy (cm)	166 ± 8.6	170 ± 8.9	0.063
Kilo (kg)	69.9 ± 13.8	68.7 ± 11.7	0.666
BKİ (kg/m²)	25.3 ± 4.4	23.8 ± 2.7	0.059
Kalp Hızı (atım/dk)	73.1 ± 7.1	74.3 ± 7.6	0.352
Sistolik KB (mmHg)	108.5 ± 7.2	110.8 ± 12	0.282
Diyastolik KB (mmHg)	68.8 ± 6.4	69,3 ± 6,9	0.759
Cinsiyet (Erkek %)	54,5	52,4	0.841

BKİ: Beden kitle indeksi, KB: Kan basıncı. * Ki-Kare testi, student-t testi.

Çalışmaya alınan hastalar günde 1 veya 2 mg kolşisin kullanmaktaydı. Hastaların sadece 32'si (% 72.7) düzenli ilaç kullanıyordu. Hastaların 28'nin (% 63.6) ailesinde FMF'li bireyler bulunurken, 16'sında (% 36.4) yoktu. Hastaların 33'nün (% 75) tipik veya atipik göğüs ağrısının olduğu tespit edildi.

Atak döneminde 43 hastanın (% 97.7) temel şikayeti yüksek ateş ve karın ağrısı iken, 1 hastanın ise temel şikayetinin eklem ağrısı olduğu tespit edildi. Hastaların tanı konulduğundaki ortalama yaşı 26.4 ± 8.9 , hastalık süresi ise 7.7 ± 6.9 yıldır.

Genetik analizi yapılan 30 hastanın mutasyon sonuçları şekil 9'da görülmektedir. Buna göre en sık M694V mutasyonunun bulunduğu tespit edildi.



Şekil-9: FMF'li 30 hastamızın genetik mutasyon dağılımı

Çalışma gruplarının laboratuvar özellikleri

Grupların laboratuvar özellikleri Tablo 4'de görülmektedir. Hasta ve kontrol grubundaki olguların serum kreatin, trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol, ürik asit, hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayıları benzerdi.

Hasta grubunda beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, CRP ve ürik asit değeri, kontrol grubuna göre daha yüksekti, fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. FMF grubunda serumdaki HDL-kolesterol kontrol grubuna göre olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$). Hasta grubunda, kontrol grubuna göre mean platelet volumü (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve sedimentasyon, glukoz istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$). Hastaların serum fibrinojeni 276 ± 49.4 mg/dl tespit edildi.

Tablo IV: Grupların laboratuvar özellikleri.

	FMF (n=44)	Kontrol (n=42)	p*
	(Ort±SD)	(Ort±SD)	
Glukoz (mg/dl)	94.3 ± 7.8	90 ± 8.7	0.010
Kreatin (mg/dl)	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.092
TG (mg/dl)	110.2 ± 41.2	122 ± 47	0.232
TK (mg/dl)	169 ± 35	174 ± 17	0.333
LDL (mg/dl)	109 ± 23	105 ± 19	0.377
HDL (mg/dl)	47 ± 13	53 ± 12.1	0.028
WBC (uL)	6.849 ± 1402	6.424 ± 1419	0.166
Hemoglobin (g/dl)	14.8 ± 1.5	14.7 ± 1.2	0.852
HCT (%)	43.7 ± 4.3	43.3 ± 3.4	0.627
PLT (uL)	257.909 ± 601.63	241.905 ± 457.87	0.170
PDW (fl)	13.7 ± 2	12.8 ± 1.4	0.026
MPV (fl)	10.9 ± 0.9	10.5 ± 0.8	0.019
ESR (mm/sn)	10.1 ± 9.5	4.9 ± 3	0.001
CRP (mg/l)	4.3 ± 1.8	3.8 ± 1.7	0.247
Ürik asit (mg/dl)	4.6 ± 1	4.2 ± 0.9	0.062

TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TK: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, MPV: Mean platelet volumü, PDW: Trombosit dağılım aralığı, PLT: Platelet sayısı, WBC: Beyaz küre sayısı, HCT: Hemotokrit, CRP: C reaktif protein, ESR: Sedimentasyon. * Student-t testi.

Çalışma gruplarının ekokardiyografik özellikleri

Hasta ve kontrol grubundaki olguların M-mode ve iki boyutlu ekokardiyografi ile saptanan değerleri karşılaştırıldı. Konvansiyonel ve doku

Doppler ekokardiyografi ile; sol ventrikül konvansiyonel ekokardiyografik parametreleri, sistolik ve diyastolik fonksiyonları saptandı.

a) Konvansiyonel Ekokardiyografi

Hasta ve kontrol grubundaki olguların, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, ejeksiyon fraksiyonu, interventriküler septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı, sol ventrikül kütlesi, sol atriyum çapı, aort çapı, sağ ventrikül çapı ve sağ atriyum çapı benzerdi. FMF'li hastaların hiçbirinde perikardiyal effüzyon saptanmadı. Grupların konvansiyonel ekokardiyografi bulguları Tablo 5 ve Tablo 6'da verildi.

Tablo V: Grupların konvansiyonel ekokardiyografi bulguları.

	FMF (n=44) (Ort±SD)	Kontrol (n=42) (Ort±SD)	p*
SVDSÇ (mm)	45.2 ± 3.6	46.5 ± 3.2	0.075
SVSSÇ (mm)	26.6 ± 3.1	27.12 ± 2.3	0.416
EF (%)	71.6 ± 6.3	71.5 ± 5.1	0.956
SVK (gr)	83 ± 17	87 ± 14.4	0.229
İVS (mm)	10 ± 1.5	10.1 ± 1.3	0.701
PW (mm)	9.5 ± 1.1	9.4 ± 1.5	0.673
LA (mm)	33.9 ± 2.7	34.2 ± 1.8	0.540
AO (mm)	28.4 ± 2.7	28.5 ± 2.3	0.832
RV (mm)	32.8 ± 1.7	32.4 ± 1.7	0.322
RA (mm)	24.1 ± 1.0	24.1 ± 0.9	0.842

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PW: Arka duvar kalınlığı, SVK: Sol ventrikül kütlesi, LA: Sol atriyum çapı, AO: Aort çapı, RV: Sağ ventrikül çapı, RA: Sağ atriyum çapı. * Student-t testi, Mann Whitney-U test.

Hasta ve kontrol grubundaki olguların, pulse wave Doppler ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında, mitral A dalga akım hızı, mitral E/A oranı, triküspit A dalga akım hızı ve pulmoner A dalga akım hızları benzerdi.

Mitral E dalga hızı, mitral deselerasyon zamanı, triküspit E dalga hızı, triküspit E/A oranı, pulmoner S ve D dalga hızı, izovolümetrik relaksasyon zamanı, izovolümetrik kontraksiyon zamanı ve myokard performans indeksi, kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0.05$). FMF grubunda myokard performans indeksi ve izovolümetrik relaksasyon zamanı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$).

Tablo VI: Grupların pulse wave Doppler ekokardiyografi bulguları.

	FMF (n=44) (Ort±SD)	Kontrol (n=42) (Ort±SD)	p*
Mitral E (cm/sn)	71.6 ± 11.2	80.2 ± 12.2	0.001
Mitral A (cm/sn)	54 ± 9.6	57.4 ± 9.0	0.097
Mitral E/A (cm/sn)	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.2	0.144
Mitral DT (msn)	191.1 ± 25.3	206 ± 27.2	0.011
Triküspit E (cm/sn)	56.2 ± 9.4	63.2 ± 12.0	0.004
Triküspit A (cm/sn)	43.1 ± 7.6	45.8 ± 7.5	0.104
Triküspit E/A (cm/sn)	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.2	0.022
Pulmoner S (cm/sn)	51.6 ± 9.5	58.7 ± 8.9	0.001
Pulmoner D (cm/sn)	39 ± 8.8	44.5 ± 7.5	0.001
Pulmoner A (cm/sn)	30.4 ± 8.2	32.3 ± 5.2	0.206
İVKT (msn)	78.4 ± 11.9	71 ± 5.5	0.001
İVRT (msn)	85.4 ± 9.3	72.3 ± 5.4	<0.001
MPI (%)	0.65 ± 0.02	0.49 ± 0.03	<0.001

İVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, İVKT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı, MPI: Myokard performans indeksi, E: Erken diyastolik zirve akım, A:

Geç diyastolik zirve akım, DT: E dalga deselerasyon zamanı, Pulmoner S: Pulmoner ven sistolik akım hızı, Pulmoner D: Pulmoner ven diyastolik akım hızı, Pulmoner A: Pulmoner diyastolik geri akımı. * Student-t testi, Mann Whitney-U test.

b) Doku Doppler Ekokardiyografi

Hasta ve kontrol gruplarının mitral Sm, mitral Em, mitral Am dalga hızı, mitral Em/Am oranı, triküspit St dalga hızı benzerdi. Triküspit kapağın doku Doppler parametreleri karşılaştırıldığında; Triküspit Et, triküspit At dalga hızları ve triküspit Et/At oranı kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0.05$). Hasta grubunda, kontrol grubuna göre triküspit Et dalga hızı, triküspit Et/At oranı daha düşük saptandı. Grupların doku Doppler ekokardiyografi bulguları Tablo 7'de verildi.

Tablo VII: Grupların doku Doppler ekokardiyografi bulguları.

	FMF (n=44) (Ort±SD)	Kontrol (n=42) (Ort±SD)	p*
Mitral Sm (cm/sn)	14.1 ± 2.8	13.7 ± 2.3	0.430
Mitral Em (cm/sn)	19.3 ± 3.4	20 ± 3.5	0.414
Mitral Am (cm/sn)	13 ± 2.5	12.3 ± 2.6	0.189
Mitral Em/Am (cm/sn)	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.4	0.092
Triküspit St (cm/sn)	15.2 ± 2.4	15 ± 2.2	0.738
Triküspit Et (cm/sn)	17 ± 2.9	18 ± 2.5	0.031
Triküspit At (cm/sn)	14 ± 3.2	13 ± 3.0	0.037
Triküspit Et/At (cm/sn)	1.3 ± 0.2	1.5 ± 0.2	0.003

S: Sistolik dalga hızı, E: Erken diyastolik dalga hızı, A: Geç diyastolik dalga hızı. * Student-t testi, Mann Whitney-U test.

V.TARTIŞMA

FMF tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan, ateş ile birlikte karın ağrısı, perikardit, plevrit, peritonit ve artritin eşlik ettiği, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır (1,2).

FMF'in ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 olarak bildirilmektedir. Taşıyıcılık oranı ise değişik araştırmalarda % 15-34 olarak rapor edilmiştir. Bir başka deyişle ülkemizde her beş kişiden biri taşıyıcı konumdadır (11). Bu durum, FMF'in ülkemiz için önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir.

Hastalığa neden olan gen MEFV genidir. Bugüne dek MEFV geninde 20'den fazla mutasyon tanımlanmıştır ve M694V, M680I, M694I, V726A, E148Q en sık görülen mutasyonlar olarak belirlenmiştir. Türklerde en sık görülen mutasyonların M694V, M680I, V726A olduğu tespit edilmiştir (18)

Bazı gen mutasyonlarının varlığı, klinik bulgular ile ilişkilidir. M694V/M694V ve SAA1 α / α genotipinin birlikte olduğu FMF'li hastalarda, amiloidoz gelişme riski daha fazladır (56, 97). Diğer bir ilişki M694V mutasyonu ve koroner arter hastalığı gelişimidir. Grimaldi ve arkadaşlarının (98) yaptığı çalışmada M694V mutasyonunun, koroner arter hastalığı gelişmesine yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir.

Amiloidoz ve koroner arter hastalığı gelişimine yatkınlığı artıran M694V mutasyonu, çalışma grubumuzda ki hastalarda en sık görülen mutasyondur. Hastalarımızın 7'sinde M694V, 1 hastamızda M680I, 1 hastamızda ise E148Q mutasyonu homozigot tespit edilirken, 21 hastamızda E148Q, M694V, V726A, M680I, A744S mutasyonları heterozigottu. Hastalarımızın ekokardiyografik verilerinin bazılarının, kontrol grubuna göre farklı olmasının nedenleri arasında bu faktör sorumlu olabilir.

FMF'li hastaların en sık ölüm nedeni, böbreklerde biriken AA tipi amiloidoz sonucu ile meydana gelen böbrek yetersizliğidir. Böbrekler dışında çok nadir de olsa kalp, karaciğer, barsaklar, tiroid bezi gibi diğer organlarda da AA tipi amiloid birikimi olabilmektedir. Eğer amiloidoz kalpte gelişirse, restriktif kardiyomiyopati, konjestif kalp yetersizliği oluşabilmekte, EKG de özgün olmayan değişiklikler gözlenebilmektedir (58). Miyokardda granüler, parlak görünüm veren, yama tarzı dağılım gösteren, yansıtıcı ekolar amiloidoz için karakteristik ekokardiyografik bulgulardır (99) Çalışmamıza katılan hastalarda ise bilinen amiloidoz tanısı yoktu. Yapılan transtorasik ekokardiyografilerinde amiloidoza bağlı bu bulgulara rastlamadık.

Yıldız ve arkadaşları, (100) dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle ölen, FMF'li bir olgunun ölüm sonrasında ki kalp biyopsilerinde, hastanın kalbinde AA tipi amiloidoz saptamışlardır. Hastada bu olaydan, birkaç yıl önce renal amiloidoz nedeniyle kronik böbrek yetmezliği gelişmiş ve renal transplantasyon yapılmıştır. Yıldız ve arkadaşları (100), makalelerinde renal amiloidoz nedeni ile renal transplantasyon yapılan, 3 hastalarının daha işlemiden kısa bir süre sonra, aritmi ve kalp yetersizliği nedeni ile kaybedildiği belirtilmiştir. Bu vakalar bize, FMF'li hastaların kalp tutulumunu tespit etmek amacıyla, transtorasik ekokardiyografi ile düzenli kontrollerinin yapılması gerektiğini göstermektedir.

Kronik inflamatuvar hastalıklardan romatoid artrit, sistemik lupus eritematosuz ve skleroderma çeşitli yollarla kalp tutulumu yapabilmektedir. FMF de kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu nedenle FMF'li hastalar da kardiyovasküler tutulum açısından risk altında olabilirler (6).

Atak dönemlerinde, FMF'de fibrinojen, sedimentasyon, CRP, IL-2, IL-6, TNF- α , serum amiloid A, makrofaj inflamatuvar protein-1 α gibi birçok sitokinin serumdaki düzeyleri artmaktadır (3, 4). Atak dönemi dışında da FMF'de sublinik inflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir (5, 65). FMF'li hastalarda atak dönemi dışında da sublinik inflamasyonun devam etmesi, kardiyovasküler tutulumun süregelen olmasına neden olabilir.

Sistemik inflamasyon protrombotik bir uyarıcıdır (101). FMF'li hastalarda, atak döneminde CRP, amiloid A ve fibrinojen düzeylerinin yüksek olduğu bireylerde, koroner arter hastalığı sıklığı daha fazla bulunmuştur (102, 103). CRP'nin damar endotelinde endotelial nitrik oksit sentetaz enzim sentezini ve aktivitesini azaltarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir (102, 103). Bununla beraber FMF'li hastaların atak döneminde, NO seviyesinin kanda azaldığı da bilinmektedir (62). CRP'nin ayrıca vazodilatatör ve trombosit agregasyonunu azaltan prostasiklinler üzerine de negatif etkisi vardır. Bunların hepsi CRP'nin koagülasyon mekanizmasında aktif rol aldığını göstermektedir (104).

Avrupa Ateroskleroz Cemiyeti, fibrinojen'in ateroskleroz gelişiminde ve myokard enfarktüsü (MI) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (105). Demiralp ve arkadaşları (106) yaptıkları çalışmalarında, fibrinojenin koroner arter hastalığı patogenezinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca fibrinojenin aterosklerotik kalp hastalığı tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği sonucuna varmışlardır. Bu verilerin tamamı, FMF de yükselmiş olan fibrinojenin, aynı zamanda FMF'lilerde koroner arter hastalığı gelişiminde rol oynayabileceği ihtimalini güçlendirmektedir.

Ateroskleroz gelişimine neden olan diğer bir risk faktörü de ürik asit yüksekliğidir. Ürik asit pürin metabolizmasının ürünüdür. Ürik asit yüksekliği, koroner aterosklerotik kalp hastalıkları açısından yüksek risk oluşturmaktadır (107). Hipertansiyonlu ve hiperürisemili hastaların, normal düzeylerde ürik asidi olan hastalara göre, koroner arter hastalığına ya da serebrovasküler hastalıklara yakalanma oranı 3-5 kat daha fazladır (108).

Çalışmamızdaki FMF'li hastaların CRP ve ürik asit serum düzeyleri, kontrol grubuna göre daha yüksekti, fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre, sedimentasyon daha yüksek saptandı ($p < 0.05$). Ayrıca hastaların serum fibrinojeni 276 ± 49.4 mg/dl tespit edildi.

Trombositler ve onların damar duvarı ile etkileşimleri, koroner ateroskleroz ve komplikasyonlarının patogeneğinde önem taşır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda akut myokard enfarktüsünde, anstabil anjina pektoriste, iskemik kalp hastalığında ve konjestif kalp yetersizliğinde ortalama trombosit hacminin (MPV) arttığı gösterilmiştir (109-112). Çalışmamızda iki grup arasında, trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, hasta grubunda trombosit sayısının yüksek olduğunu saptadık. FMF'li hastalarımızda ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) istatistiksel olarak yüksek tespit edildi. Sonuçta, FMF'li hasta grubunda ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliğinin artmış olması, bizim hastalarımızın artmış aterosklerotik bir riske sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Demirel ve ark'nın (113) yaptığı çalışmada, FMF'li hastalarda atak sırasında PAI-1'in (plazminojen aktivatör inhibitör 1) serumda arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle kronik inflamatuvar bir hastalık olan FMF'in, aynı zamanda trombotik bir hastalık olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca FMF'li

hastalarda PAI-1 yüksekliğinin atak dönemini gösteren bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir. Aksu ve arkadaşları (113) ise atak dışı dönemde olduğu tespit edilen 27 FMF'li hastada çalışma yapmışlardır. Sonuç olarak hastalarının düzenli kolşisin kullanmasına rağmen, hiperkoagülabıl bir ortamda bulduklarını tespit etmişlerdir. Bu iki çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi, FMF'in trombotik bir hastalık olduğu göstermiştir.

İskemik kalp hastalığı için yüksek serum kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyi ile düşük HDL-kolesterol düzeyi bağımsız risk faktörleridir (115). En küçük lipoprotein olan HDL-kolesterol, damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır (116). Çalışmamıza katılan hastaların koroner arter hastalığı açısından riskli grupta olduğunu gösteren diğer bir bulguda, hastalarımızın serumundaki HDL-kolesterol miktarının, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olmasıydı.

Yıldız ve arkadaşlarının (117) yaptığı çalışmada, arteriyel sertliği gösteren pulse wave velositenin, FMF'li hastalarda arttığı gösterilmiştir. Sarı ve arkadaşları (118) 61 FMF'li hastanın karotis arterinden endotel bağımlı ve endotel bağımsız vazodilatasyonun oluşumunu araştırdıklarında; FMF'li hastalar ile normal bireyler arasında fark olmadığını saptamışlardır. Bu çalışmada HDL-kolesterol düzeyleri FMF'li hastalar ile sağlıklı bireyler arasında benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda HDL kolesterol düzeyleri FMF grubunda anlamlı olarak daha düşük bulduk bu sonucumuz Yıldız ve arkadaşlarının bulduğu sonuçtan farklı idi. Yıldız ve arkadaşları FMF'li bireylerde HDL-kolesterol değerlerini sağlıklı bireyler ile benzer bulmalarının nedenini, hastalarının tümünün düzenli kolşisin kullanmasına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda ise FMF li hastalarda HDL kolesterol düzeylerinin düşük olmasının nedenlerinden bir tanesinin hastalarımızın yaklaşık % 27 sinin düzenli olarak ilaç kullanmamasına bağlı olabileceğini düşündük.

Akdoğan ve arkadaşları (119), atak dışı dönemde olduğu saptanan 43 FMF'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada, karotis arterinde intima-media kalınlığının arttığını saptamışlardır. Ayrıca hastaların brakiyal arterlerinden yaptıkları ölçümlerde, endotel bağımlı vazodilatasyonun (FMD) bozulduğunu tespit etmişlerdir. Sonuçta FMF'li hastaların, endotelyal fonksiyonlarının bozulduğunu, ateroskleroz riskinin arttığını saptamışlardır. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi, hastaların HDL-kolesterol düzeyi düşük saptanmıştır. Yazar bunun nedenin inflamasyona sekonder olabileceği yorumunu yapmıştır.

Langevitz ve ark'nın (120) yaptığı çalışmada ise kolşisin ile tedavi edilen FMF'li hastalar ile normal bireylerin, iskemik kalp hastalığına yakalanma oranının benzer olduğu bulunmuştur. Sonuçta düzenli kolşisin kullanımının, hastaları iskemik kalp hastalığından koruyabileceği vurgulanmıştır.

FMF'li hastalarda, kronik inflamasyona bağlı kalp ve damar sistemi ile beraber, otonom sinir sisteminde de değişiklikler olabilmektedir. Rozenbaum ve ark'ı (121) FMF'li hastalara eğik masa testi yaptıklarında, FMF'lilerde otonomik fonksiyonların da bozulduğunu tespit etmişlerdir.

FMF'li hastalarda vaskülite bağlı da kalp ve damar sisteminde tutulum olabilir. FMF'de HSP en sık görülen vaskülitir ve sıklığı % 5-7 arasında değişmektedir. PAN ise % 1 oranında görülebilmektedir. Nadiren FMF ile PAN, aynı hastada birlikte görülebilmektedir (49, 50). Vaskülit tablosu ile FMF atağı klinik ve laboratuvar bulguları yönünden benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, vaskülitler hem ayırıcı tanıda düşünülmeli, hem de aynı hastada iki hastalığın birlikte olabileceği de unutulmamalıdır (50, 51). Bizim çalışmamıza katılan hastaların ise bilinen bir vaskülit tanısı yoktu. Bu nedenle hastalarımızda vaskülite bağlı bulgulara rastlamadık.

Çok nadir de olsa vaskülit koroner arterleri tutabilmektedir. Serrano ve arkadaşları (122) sistemik amiloidozu olan ve izole koroner vaskülit nedeniyle 29 yaşında MI geçiren FMF'li bir vaka bildirmişlerdir. Yirmi iki yaşında MI geçiren diğer bir olguda, ülkemizde Uyarel ve arkadaşları (123), tarafından bildirilmiştir. Fakat bu olguda koroner vaskülitin olup olmadığı net olarak tanımlanmamıştır.

FMF'li hastalarda, Behçet hastalığı da sık görülmektedir. Bunun nedeni FMF'lilerde görülen mutasyonlar ile, Behçet hastalığında görülen mutasyonların benzer olması şeklinde açıklanmaktadır (50, 51).

Her ne kadar FMF'lilerde koroner arter hastalığı risk faktörlerinin varlığı gösterilsede, endotelial fonksiyonlar bozulmuş olsada, FMF'lilerde koroner arter hastalığının sıklığını gösteren, Langevitz ve ark'nın (119) yaptıkları çalışma dışında bir çalışma yoktur.

FMF'in en sık görülen kalp tutulumu perikardittir. FMF'li hastalarda akut atak sırasında perikardit gelişebilir ancak tamponad ve konstrüktif perikardit nadirdir. Perikardit görülme sıklığı farklı çalışmalardan alınan verilere göre % 0.5-2.4 arasında değişmektedir (9, 10, 42, 43). Atak döneminde göğüs ağrısının nedeni perikardit olabilir. Ülkemizde Tutar ve arkadaşları (43) tek bulgusu, tekrarlayan perikardit olan iki FMF olgusu yayınlamışlardır. Bizim çalışmamızda; olgularımızın hiçbirinde perikardit saptamamızın nedeni, olguları atak dönemi haricinde görmemiz olabilir. Bir diğer nedende olguların birçoğunun kolşisin kullanması olabilir.

Çalışkan ve arkadaşları (124) otuz üç FMF'li hastanın ekokardiyografik parametrelerini değerlendirdiklerinde; FMF'li hastaların ekokardiyografi ile belirlenen koroner mikrovasküler fonksiyonlarının ve diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu saptadılar. Transtorasik ekokardiyografi ile

hastaların sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını ve koroner akım rezervini (dipiridamol ile) değerlendirdiklerinde; FMF'li hastaların ve sağlıklı bireylerin sol atriyum, sol ventrikül, sağ atriyum ve sağ ventrikül boyutlarını, sol ventrikül kitlesini ve ejeksiyon fraksiyonunu her iki grupta benzer bulmuşlar, bu bulgular bizim çalışmamızla da benzerdi.

Aynı çalışmada, Çalışkan ve arkadaşları (124) mitral A dalga akım hızını, mitral E/A oranını ve mitral DT'yi FMF grubunda kontrol grubuna göre farklı saptamalarına rağmen, mitral E dalga hızını FMF'li ve sağlıklı bireylerde benzer bulmuşlardır. IVRT'yi ise FMF grubunda sayısal olarak yüksek saptamışlardır. Biz ise çalışmamızda FMF grubunda mitral E dalgasını ve mitral DT'yi anlamlı düzeyde düşük, IVRT'yi anlamlı derece yüksek bulmamıza rağmen, mitral A ve mitral E/A oranlarını benzer bulduk. Bu sonuçlarımızın bazıları Çalışkan ve arkadaşlarını sonuçları ile benzerdi.

Çalışkan ve arkadaşlarının (124) çalışmasında; mitral Em dalga hızı ve Em/Am oranını gruplar arasında farklı bulunmazken; mitral Am dalga hızını yüksek saptamışlardır. Çalışmamızda ki grupların mitral Sm, mitral Em, mitral Am dalga akım hızları, mitral Em/Am oranı ve triküspit St dalga akım hızlarını benzer saptadık. Bu sonuçlarımızın da bazıları Çalışkan ve arkadaşlarını sonuçları ile benzerdi.

Tavil ve arkadaşları (125) çalışmalarında 30 FMF'li hastanın transtorasik ekokardiyografi ile sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirdiklerinde; FMF'li hastalarda IVRT, mitral Em, mitral Am dalga akım hızı ve mitral Em/Am oranını kontrol grubuna göre farklı bulmuşlar. Sol ventrikül MPİ ile sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını her iki grupta benzer, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının ise bozuk olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ki grupların mitral Sm, mitral Em, mitral Am dalga akım hızları, mitral Em/Am oranı ve triküspit St dalga akım hızlarının ise hepsi benzerdi.

FMF'li hastalarımızda kontrol grubuna göre, IVRT ve MPI anlamlı derece yüksekti. Triküspit Et, At dalga hızı ve triküspit Et/At oranını her iki grup arasında istatistiksel olarak farklı saptadık. Bizim çalışmamızda FMF'li hastalarımızın sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları bozulmaya başlamıştı.

Biz Tavail ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak, FMF'li hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının yanı sıra, sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının da bozulduğunu saptadık. Bunun nedeni şunlar olabilir; çalışmamıza diğer iki ekokardiyografi çalışmasından farklı olarak, daha fazla FMF'li hasta alınmıştı, ayrıca hastalarımızın yaş ortalaması daha küçüktü, fakat FMF tanısı diğer çalışmalardaki hastalara göre daha geç konulmuştu. Hastalarımızın 32'si (% 72.7) düzenli ilaç kullanıyordu. Hastalarımızda M694V mutasyonunun sık olması, ürik asit, MPV ve PDV değerlerinin yüksek, HDL-kolesterolün ise kontrol grubuna göre düşük olması da diğer bir nedenler olabilir.

Bu veriler doğrultusunda, çalışmamızda FMF'li hastaların düzenli muayenelerinin ve ekokardiyografilerinin yapılması gerektiği sonucuna varmış olduk.

VI.SONUÇ

FMF, seröz zarlarda inflamasyonla seyir eden otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalığa neden olan gen MEFV genidir. MEFV geni, sağlıklı bireylerde pyrin ya da marenostin adı verilen proteini üretmektedir.

Pyrin proteini stres anında inflamasyonu sınırlayan bir proteindir. FMF hastalığında pyrin proteini görevini yerine getiremez ve inflamasyon atakları engellenemez. Sonuçta hastalarda ateş, karın ağrısı ve serozit tablosu gelişir.

FMF'in ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 olarak bildirilmektedir. Taşıyıcılık oranı ise değişik araştırmalarda % 15-34 olarak rapor edilmiştir. Bir başka deyişle ülkemizde her beş kişiden biri taşıyıcı konumdadır. Bu durum, FMF'in ülkemiz için önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir.

Atak dönemlerinde, FMF'de fibrinojen, sedimentasyon, CRP, IL-2, IL-6, TNF- α , serum amiloid A, makrofaj inflamatuvar protein-1 α gibi birçok sitokinin serumdaki düzeyleri artmaktadır. Bu inflamatuvar proteinlerden CRP ve fibrinojenin ateroskleroz gelişimindeki yeri bilinmektedir.

Kollajen doku hastalıkları gibi, kronik inflamatuvar bir hastalık olan FMF, çeşitli yollarla kalp tutulumu yapabilmektedir. Düzenli kolşisin tedavisi, atakları önlese de subklinik inflamasyon devam etmektedir. Subklinik inflamasyonun sürekli olması aterosklerozun gelişimini hızlandırmaktadır.

Kısmen de olsa inflamasyonu önlemek için, mutlaka düzenli kolşisin kullanılmalıdır. Çalışmamızda FMF'li hastalarda sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu tespit ettik. Bu nedenle FMF'li hastaların periyodik muayenelerinin ve ekokardiyografilerinin yapılması gerektiği

düşüncesindeyiz. Böylelikle FMF'lilerin kalplerinde oluşabilecek hastalıkların tanısı ve tedavisi daha erken yapılabilecektir.

VII.ÖZET

Amaç: Çalışmamıza atak dönemi dışında olduğu tespit edilen, koroner arter hastalığı risk faktörlerini taşımayan FMF'li hastalar alındı. Hastaların transtorasik ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonları değerlendirildi.

Materyal ve Metod: Çalışmaya atak dönemi dışında olduğu tespit edilen, yaş ortalaması 33.7 ± 9.0 olan, 24'ü erkek, toplam 44 FMF'li hasta alındı. Kontrol grubuna ise yaş ortalaması 32.8 ± 7.5 olan, 22'si erkek, toplam 42 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya katılan tüm olguların, sol ventrikül çapları, sol ventrikül kütlesi, sol ve sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonları ve miyokard performans indeksleri konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile hesaplandı. Tüm hastaların hastalık tahmini başlangıç yaşı, tanı yaşı, hastalığa eşlik eden bulguları, kolşisin kullanım süresi, alınan kolşisin dozu, düzenli ilaç kullanım öyküsü, genetik analizi, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri ve tam kan sayımı belirlendi.

Bulgular: Hasta grubunda beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, CRP ve ürik asit miktarı, kontrol grubuna göre sayısal olarak daha yüksekti. FMF'lilerde HDL-kolesterol, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0.05$). Hasta grubunda, kontrol grubuna göre MPV, PDW, sedimentasyon hızı ve glukoz değerleri anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$). Hastaların serum fibrinojeni 276 ± 49.4 mg/dl tespit edildi.

Mitral E dalga hızı, mitral DT, triküspit E dalga hızı, triküspit E/A oranı, pulmoner S ve D dalga hızı, İVRT, İVKT ve MPI'i her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptadık ($p<0.05$). Hasta grubunda MPI ve İVRT kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$).

Grupların mitral Sm, Em, Am dalga hızı, mitral Em/Am oranı ve triküspit St dalga hızı benzerdi. Triküspit Et, At dalga hızı ve triküspit Et/At oranı ise her iki grup arasında anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$). Hasta grubunda, kontrol grubuna göre triküspit Et dalga hızı ve triküspit Et/At oranı sayısal olarak düşük saptandı.

Sonuç: FMF'li hastalarda düzenli kolşisin tedavisi, atakları önlese de subklinik inflamasyon devam etmektedir. Kısmen de olsa inflamasyonu önlemek için, mutlaka düzenli kolşisin kullanılmalıdır. Çalışmamızda FMF'li hastaların sağ ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu tespit ettik. FMF'li hastaların periyodik muayenelerinin ve ekokardiyografilerinin düzenli yapılmasının faydalı olacağı sonucuna vardık.

VIII- SUMMARY

Objectives: In our study FMF patients who are in the attack-free period and who do not have the risk factors of coronary arter disease are evaluated. Transtorasic echocardiography and systolic and diastolic heart functions of the patiens were assesed.

Materials and Methods: Fourty four patients, 24 male, mean age 32.8 ± 7.5 , who are in the attack-free period and control group consisting 42 healty volunteers, 22 male, mean age 32.8 ± 7.5 , were included to the study. Left ventricul diameters, left ventricular mass index, left and right ventriculs diastolic functions and myocard performance index of all individuals were obtained with conventional ecocardiography and tissue doppler methods in the study. Approximate age for the beginning of the disease, age diagnosis, all the findings for the disease, the usage time of colchicine, taken dosage of colchicine, regular medicine usage, genetic analyses, kidney function tests, serum electrolits and total blood counting was designated.

Results: Number of white blood cells, platelet number, CPR and uric acid amount of the patients were significantly high compared to control group. HDL-cholesterol of patients with FMF were significantly lower compared to control group ($p<0.05$). MPV, PDW, sedimentation and glucose amounts of the patients were significantly higher compared to control group ($p<0.05$). Fibrinogen of the patients was 276 ± 49.4 mg/dl.

Mitral E velocity, mitral DT, tricuspid E velocity, tricuspid E/A ratio, pulmoner S velocity ve pulmoner D velocity, İVRT, İVKT and MPI are significantly different in each groups ($p<0.05$). MPI ve İVRT of the patients were significantly higher than the control group. ($p<0.001$)

Mitral Sm, Em, Am velocities, mitral Em/Am ratio ve tricuspid St velocity were similar in both of the groups. Tricuspid Et, At velocity and tricuspid Et/At ratio are significantly different in each groups ($p<0.05$). In the patients group tricuspid Et velocity and tricuspid Et/At ratio was lower than the control group.

Conclusion: Regular colchicine treatment for patients with FMF prevents the attacks however subclinic inflammation persists. At least to prevent the inflammation partially, colchicine should be used. In our study we realised there is a dissolution in the left and right ventriculs diastolic functions of the patients with FMF. We think that regular examination and ecocardiographic screening of the patients with FMF is necessary.

IX.KAYNAKLAR

1. Ben-Cherit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. Lancet 1998; 351:659-64.
2. Sohar E, Gafhi J, Pras M, et al. Familial Mediterranean Fever: A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967;43:227-53.
3. Dizdar O, Kalyoncu U, Karadağ O, et al. Macrophage inflammatory protein-1 α : A link between innate immunity and Familial Mediterranean Fever ? Cytokine 2007;37:92-5.
4. Özçakar Z.B., Yalçınkaya F, Yüksel S, et al. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in Familial Mediterranean Fever. Clin Rheumatol 2006;25:149-52.
5. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. Blood 2001;98:851-59.
6. Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. Scand J Rheumatol 2004;33:281-92.
7. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. European Journal of Human Genetics 2001;9:473-83.
8. Erdoğan Ö, Öner A. Ailevi Akdeniz Ateşi. T. Klinik J Pediatri 2002;11:160-70.
9. Örün E, Yalçınkaya F. Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ve Amiloidoz. Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi 2003;12:1-7.
10. Haghghat M, Derakhshan A, Karamifar H. Familial Mediterranean Fever. Shiraz E Medical Journal 2006.7;2.
11. Yeşilada E, Savacı S, Yüksel Ş, et al. Ailevi Akdeniz Ateşi Düşünülen Olgularda MEFV Gen Mutasyonları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;12:235-8.
12. Önen F, Sümer H, Türkay S, et al. Sivas ilinde ailevi Akdeniz ateşi sıklığı. SSK İzm Eğ.Hast.Tıp Derg 1997;3:93-6.

- 13.** Özen S, Karaarslan Y, Özdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and Familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-9.
- 14.** Özdoğan. H. Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi 2003;34:63-6.
- 15.** Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing Familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1507-13.
- 16.** International FMF consorsium. Ancient missense mutations in a new member of ROREt gene family are likely to cause familial mediterranean fever *Cell* 1997;90:797-807.
- 17.** French FMF consortium. A candidate gene for familial meditteranean fever, *Nature Genet* 1997;17:25-31.
- 18.** Önen F. Familian Mediterranean fever 2006;26:489-96.
- 19.** Diagnosis of Familial Mediterranean Fever by a Molecular Genetics Method. *Ann Int Med* 1998;129:243-51.
- 20.** Pras M. Familian Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol* 1998;27:92-7.
- 21.** Mimouni A, Magal N, Stoffman N. Familial Meditranean Fever: Effects of Genotype and Ethnicity on İnflammatory Attacs and Amyloidosis *Pediatrics American Academy of Pediatrics* 2001;105:1-7.
- 22.** Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, et al. Phenotype genotype correlation in a large group of Turkish patients with Familial Mediterranean fever: Evidence for mutation independent amyloidosis. *Rheumatology*. 2000;39:67-72.
- 23.** Akar N, Mısırlıoğlu M, Yalçınkaya F, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from Familial Mediterranean fever. 2000;15:118-9.
- 24.** Mkrtychyan GM, Boyajyan AS, Ayvazyan AA, et al. Classical pathway complement activity in Familial Mediterranean fever. *Clin Biochem*. 2006 ;39:688-91.

- 25.** Peru H, Elmacı A, Yorulmaz A, et al. Konya bölgesindeki ailevi Akdeniz ateşli olguların değerlendirilmesi. Genel Tıp Derg 2008;18-1.
- 26.** Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene cloned at lasy. N Engl J Med 1997;337:1548-9.
- 27.** Livneh A, Zemer D, Siegal B, et al. Colchicine treatment of AA amyloidosis in familial mediterranean fever. Nephron 1992;60:418-22.
- 28.** Territo MC, Petters RC, Cline MJ. Leukocyte function in familial Mediterranean Fever. Am. J Hematol 1976; 307-11.
- 29.** Hayashi A, Suzuki T, Shimizu A. Periodic fever supressed by reserpine. Lancet 1976;13:592.
- 30.** Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA. Metaraminol provacation test: A specific diagonostic test for FMF. Lancet 1984;24:656-7.
- 31.** Barakat MH, El-Sabki NI, El-Khawad AO, et al. Diagnosing FMF. Lancet 1984;19:41-2.
- 32.** Barakat MH, Gumaa KA, Mahlas LN, et al. Plasma dopamine beta-hydroxylase: Rapid diagnostic test for recurrant hereditary polyserositis. Lancet 1988;3:1280-3.
- 33.** Ben-Chetrit E, Gutman E, Levy M. Dopamine beta-hydroxylase activity in FMF. Lancet 1990;20:176.
- 34.** Dişlen N, Koniçe M, Aral O. Our experience with metaraminol provacative test in AAA. The first International Symposium on Reccurrent Hereditary Polyserositis. Amman Jordan 1990;31-2.
- 35.** Shohat M, Livneh A, Zemer D, et al. Twin studies in familial Mediterranean fever. Am J Med Genet 1992;44:179-82.
- 36.** Gang N, Drenth JP, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1999;26:890-7.
- 37.** Mantzer Y, Brzezinski A. C5a inhibitör deficiency in peritoneal fluids from patients with familial mediterranean fever. N Engl J Med 1984; 311:287-90.
- 38.** Ayesh SK, Azar Y, Matzner Y. Inactivation of IL-8 by the C5a inactivating protease from serosal fluids. Blood 1993; 81:1424-7.

39. Schattner A, Lachmi M, Han T, et al. Tumor necrosis factor in FMF. *Lancet* 1989;20:1050.
40. Özyılkan E, Şimşek H, Telator H. Tumor Necrosis Factor in FMF. *Am J Med* 1992;92:579.
41. Erken E, Özbek S. Ailesel Akdeniz Ateşinde Serum TNF- α Düzeyleri. VIII.Ulusal Romatoloji Kongresi 1992;22.
42. Kees S, Langevitz, Zemer D, et al. Attacks of pericarditis as a manifestation of Familial Mediterranean fever. *Q J Med* 1997;90:643-7.
43. Tutar E, İmamoğlu A, Atalay S. Recurrent pericarditis as a manifestation of Familial Mediterranean fever. *Circulation* 2000;101:71-2.
44. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N, et al. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: A pathogenetic relationship? *Clin Rheumatol* 1999;18:446-9.
45. E Tutar, N Akar, S Atalay, et al. Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in patients with rheumatic heart disease. *Heart* 2002; 87:568-9.
46. Adair R, Colon JM, MCGovern PG. Familial Mediterranean fever presenting as recurrent acute pelvic inflammatory disease. *Obstet-Gynecol* 2003;101:1098-100.
47. Eshel G, Vinograd I, Barr J, et al. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. *Br J Surg* 1994;81:894-6.
48. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:916-9.
49. İlhan İ, Tınaztepe K, Tınaztepe B. Poliarteritis nodosa ve Ailevi Akdeniz Ateşi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1989;32:151-7.
50. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, et al. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: Characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:286-95.
51. Touitou I, Magne X, Molinari N, et al. MEFV mutations in Behcet's disease. *Hum Mutat* 2000;16:271-2.

- 52.** Sayın B, Dilman Ş, Soyduñ P, et al. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Poliarteritis Nodosanın Nadir Komplikasyonu Spontan Perirenal Hematom. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2004;2:57.
- 53.** Tunca M, Akar S, Önen F. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine* 2005;84:1–11.
- 54.** Pras M, Gafhi J, Jacop ET et al. Recent advances in Familial Mediterranean fever. *Adv Nephrol* 1984;13:261-71.
- 55.** Özdemir AL, Sökmen C, Familial Mediterranean fever among the Turkish people. *Am J Gastroenterol* 1969;51:311-6
- 56.** Delibaş A, Öner A, Balcı B, et al. Genetic Risk Factors of Amyloidogenesis in Familial Mediterranean Fever. *Am J Nephrol* 2005;25:434-40.
- 57.** Tekin M, Yalcinkaya F, Cakar N, et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000; 57:430–4.
- 58.** Kavukçu S, Türkmen M, Eroğlu Y, et al. Renal, gastric and throidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:210-12.
- 59.** Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Sem Arthritis Rheum* 1996;26:612-27.
- 60.** 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;156:619-23.
- 61.** Örün E, Yalçinkaya F, Özkaya N, et al. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) Hastalığında Akut Faz Yanıtı İle Tümör Nekrozis Faktör- α , İnterlökin-8 Ve İnterlökin-6 Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2002;55:2.
- 62.** Panossian A, Hambartsumyan M, Panoysan L, et al. Plasma nitric oxide level in familial Mediterranean fever and its modulations by Immuno-Guard. *Nitric Oxide* 2003;9:103-10.

- 63.** Tunca M, Kırkali G, Soy Turk, et al. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet* 1999;353:1415.
- 64.** Notamicola C, Didelot M.N, Seguret F. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun* 2002 ;3:43-5.
- 65.** Düzova A, Bakkaloğlu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003;4:509-14.
- 66.** Başar Ö, Öztürk MA, Köklü Seyfettin, et al. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) in familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine* 2007;74:52-5.
- 67.** Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, et al. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61:79-81.
- 68.** Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
- 69.** Kınıklı G. Ailevi Akdeniz Ateşinde Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji Dergisi* 2006;8:40-5.
- 70.** Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of FMF. *N Eng J Med* 1986;314:1001-5.
- 71.** Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, et al. Pharmacological and Clinical Basis of Treatment of familial Mediterranean Fever (FMF) with Colchicine or Analogues: An Update. *Current Drug Targets-Inflammation Allergy* 2005;4:117-24.
- 72.** Niel E, Schermann J-M. Colchicine today. *Joint Bone Spine* 2006;672-78.
- 73.** Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, et al. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 245-6.
- 74.** Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1996;39:1213-7.

- 75.** Merav L, Jean–Michael S, Yiel S, Colchicine Nonresponsiveness in familial Mediterranean Fever: Clinical, Genetic, Pharmacokinetic, and Socioeconomic Characterization *Semin Arth. and Rheum* 2004;33:273-82.
- 76.** ACC/AHA Guidelines for the Application of Echocardiography; Executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:862-79.
- 77.** Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F, et al. History of echocardiography and its future applications in medicine. *Crit Care Med.* 2007;35:309-13.
- 78.** DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. *Hurst's The Heart.* 2004:351-65.
- 79.** Eric J. Topol. *Textbook of cardiovascular medicine.* 2002:1091-165.
- 80.** Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. *Feigenbaum's Echocardiography* 2005:11-45.
- 81.** Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:49-55.
- 82.** Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. *Feigenbaum's Echocardiography* 2005: 138-80.
- 83.** Tezel T. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Ekokardiyografi. *Kardiyoloji Derlemeleri1/Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi.* Arset Matbaacılık San. ve Tic. A. S. 2000:31-51.
- 84.** Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler Echocardiographic Applications for the Study of Diastolic Function. *JACC* 1998;32:865-75.
- 85.** Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: Relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1687-96.
- 86.** Pirat B, Zoghbi WA. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:310-5.

- 87.** Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, et al. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66.
- 88.** Mc Dicken WN, Sutherland GR, Moran CM, et al. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:651-4.
- 89.** Sutherland GR, Bijens B, Mc Dicken WN. Tissue Doppler echocardiography: historical perspective and technological considerations. *Echocardiography* 1999;16:445-57.
- 90.** Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1143-52.
- 91.** Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed Wave Doku Doppler Ekokardiyografi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:54-9.
- 92.** Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
- 93.** Melek M, Esen O, Esen AM, et al. Tissue Doppler evaluation of tricuspid annulus for estimation of pulmonary artery pressure in patients with COPD. *Lung* 2006;184:121-31.
- 94.** Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New indeks of combined systolic and diastolic myocardial performance : A simple and reproducible measure of cardiac function a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;2:357-66.
- 95.** Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. American Society of Echocardiography Committee on standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 1989;2:358-67.

- 96.** Pearlman AS, Gardin JM, Martin RP, et al. Guidelines for optimal physician training in echocardiography. Recommendations of the American Society of Echocardiography Committee for Physician Training in Echocardiography. *Am J Cardiol* 1987; 60:158-63.
- 97.** Yigit S, Bagci H, Ozkaya O, et al. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever in the Black Sea region of Turkey. *J Rheumatol* 2008;35:106-13.
- 98.** Grimaldi MP, Candore G, Vasto S, et al. Role of the pyrin M694V (A2080G) allele in acute myocardial infarction and longevity: a study in the Sicilian population. *Journal of Leukocyt Biology* 2006;79:611-15.
- 99.** Eroğlu S, Yıldırım A, Gültekin B, et al. Kardiyak amiloidoz. *Anadolu Kardiyol Dergisi* 2006; 6: 99-100.
- 100.** Yıldız A, Akkaya V, Kılıçaslan I, et al. Cardiac and intestinal amyloidosis in a renal transplant recipient with familial Mediterranean fever. *J Nephrol* 2001;14:125-7.
- 101.** Esmon CT. Inflammation and trombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:1343-8.
- 102.** Liuzzi G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *NEJM* 1994;331; 417-24.
- 103.** Pasceri V, Willerson JT. Direct pro-inflammatory effect of C-reactive protein on human endotelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
- 104.** Verma S, Wang C.H, Li S.H, et al. A Self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-9.
- 105.** Lowe GDO. Fibrinogen and cardiovascular disease; Hystorical introduction. *European Heart Journal* 1995;16:2-5.
- 106.** Demiralp E, Ulusoy RF, Uslu M, et al. Kardiovasküler risk faktörü olarak fibrinojennin ateroskleroz tedavi ve takibinde kullanımı. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004; 46 :232-37.

- 107.** Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 2006;37:1503-7.
- 108.** Alderman M, Aiyer KJV. Uric Acid: Role in Cardiovascular Disease and Effects of Losartan. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:369-79.
- 109.** Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117:399-404.
- 110.** Senaran H, Ileri M, Altinbas A, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2001;24:405-8.
- 111.** Erne P, Wardle J, Sanders K, et al. Mean Platelet Volume and Size Distribution and Their Sensitivity to Agonist in Patients with Coronary Artery Disease and Congestive Heart Failure. *Thromb Haemostas* 1988; 59:259-63.
- 112.** Henning BF, Zidek W, Linder B, et al. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2002;25:103-8.
- 113.** Demirel A, Celkan T, Kasapcopur Ö, et al. Is Familial Mediterranean Fever a thrombotic disease or not? *Eur J Pediatr* 2008;167:279-85.
- 114.** Aksu G, Ozturk C, Kavakli K, et al. Hypercoagulability: interaction between inflammation and coagulation in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2007;26:366-70.
- 115.** Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100:1481-92.
- 116.** Wood D, Backer GD, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.

- 117.** Yıldız M, Masatlioğlu S, Seymen P, et al. The carotid-femoral (aortic) pulse wave velocity as a marker of arterial stiffness in Familial Mediterranean Fever. *Can J Cardiol* 2006;22:1127-31.
- 118.** Sari I, Karaoğlu O, Can G, et al. Early ultrasonographic markers of atherosclerosis in patients with in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2007;26:1467-73.
- 119.** Akdoğan A, Calguneri M, Yavuz B, et al. Are Familial Mediterranean Fever (FMF) Patients at Increased Risk for Atherosclerosis? Impaired Endothelial Function and Increased Intima Media Thickness Are Found in FMF 2006;48:2351-3.
- 120.** Langevitz P, Livneh A, Neumann L, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2001;3:9-12.
- 121.** Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, et al. Cardiovascular reactivity score for the assessment of dysautonomia in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2004;24:47-52.
- 122.** Serrano R, Martinez M A, Andres A, et al. Familial Mediterranean fever and acute myocardial infarction secondary to coronary vasculitis. *Blackwell Science Histopathology* 1998; 33:163-7.
- 123.** Uyarel H, Karabulut A, Ökmen E, et al. Familial Mediterranean fever and acute anterior myocardial infarction in young patient. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2006;6:272-4.
- 124.** Çalışkan M, Güllü H, Yılmaz S, et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis* 2007;195:161-7.
- 125.** Tavil Y, Üreten K, Öztürk MA, et al. The detailed assessment of left and right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2008;27:189-94.