

T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN

ÇOCUKLARDA RENAL AMİLOİDOZ VARLIĞININ

SAPTANMASINDA RENKLİ DUPELEKS DOPPLER

ULTRASONOGRAFİNİN YERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. ÜLKÜ BEKAR

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, azmini ve insancıl yaklaşımını daima kendime örnek aldığım ve alacağım değerli hocam Sayın Prof. Dr. M. Murat Fırat'a;

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, mesleki bilgi ve tecrübeleri ile bizi yönlendiren değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Berat Acu, Yrd. Doç. Dr. Başar Sarıkaya'ya;

Tezimin hazırlanması aşamasında, sonsuz destekleri ve yol göstericiliğinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Berat Acu, Doç. Dr. Orhan Önalın'a;

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, desteklerini ve güvenlerini her zaman yanıbaşında hissettiğim sevgili arkadaşlarım Dr. Yeliz Aktürk, Dr. Safiye Topaloğlu Aşçı, Dr. M. Emrah Güven, Dr. Ayşegül Altunkaş, Dr. Tansu Pınarbaşılı, Dr. Murat Beyhan, Dr. Çağlar Deniz, Dr. Malik Çoraklı, Dr. Recep Sade, Dr. Hatun Nurçin, Dr. Ebru Günday Tunçoğlu, Dr. Nermin Bulut'a;

Tüm öğrenim hayatım boyunca daima yanımda olup hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan babam Arslan Bekar ve annem Nilüfer Bekar'a;

Bir yürek dolusu sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Ülkü Bekar

ÖZET

Amaç

Ailevi Akdeniz Ateşi, otoinflamatuvar sendromlar arasında en sık görülen periyodik ateş sendromudur. Bu hastalığın en ağır komplikasyonu amiloidoz gelişimidir. Çalışmamızda; Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış ve kolşisin kullanan farklı yaş gruplarında çocuk hastalarda, renal amiloidoz gelişme riskinin saptanması açısından, renal ve intrarenal vasküler yapılarıdaki hemodinamik değişikliklerin renkli Dupleks Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal-metod

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış olup düzenli aralıklarla izlenen ve kolşisin kullanan 43 hasta çocuk ile 20 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu çalışma kapsamına alındı. Hasta çocuk grubu ve kontrol grubunun genel özellikleri ile spot idrarda protein, kreatinin, protein/kreatinin oranları belirlendikten sonra renal RDDUS incelemesi yapılarak her iki böbrek üst pol, orta kesim ve alt polü ile her iki renal arter orta kesiminden ölçümler alındı. Rİ ve Pİ değerleri kaydedildi.

Bulgular

Hasta çocuk grubundan elde edilen spektral renkli Doppler analiz ölçümleri ile proteinürinin indirekt göstergesi olan spot idrarda protein/kreatinin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta çocuk grubu ile kontrol grubu arasında RDDUS analizi ölçümlerinde sağ böbrek üst polünden alınan Rİ ölçümü kontrol grubu yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer incelenen parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında renal amiloidoz gelişimi ortaya konulması için histopatolojik değerlendirme altın standart olmakla birlikte spot idrarda protein/kreatinin oranı ile renal RDDUS'nin renal amiloidozun gelişiminin

saptanmasında yararlı olduğu düşünölmektedir. Bununla birlikte çok merkezli, geniş serili, birden fazla çalışmaya da ihtiyaç vardır.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1-Tarihçe ve epidemiyoloji	4
2-Genetik açıdan Ailevi Akdeniz Ateşi	4
3-Etyopatogenez	6
4-Ailevi Akdeniz Ateşinde Klinik Bulgular	8
5-Ailevi Akdeniz Ateşinde Laboratuvar Bulguları	12
6-Tanı	13
7-Ayırıcı Tanı	17
8-Tedavi	18
9-Amiloidoz	19
10-Doppler sonografi	25
11-Çocuklarda böbrek vasküler yapılarının değerlendirilmesinde spektral Doppler ultrasonografinin yeri	35
III. MATERYAL- METOD	39
IV.BULGULAR	41
V. TARTIŞMA	49
VI. SONUÇ	54
VII. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
SAA	: Serum amiloid A
kDa	: Kilodalton
LAP	: Lenfadenopati
PID	: Pelvik inflamatuvar hastalık
PAN	: Poliarteritis Nodosa
RI	: Rezistif indeks
PI	: Pulsalite indeksi
PRF	: Puls tekrarlanma frekansı
US	: Ultrasonografi
RDDUS	: Renkli dupleks Doppler Ultrasonografi

TABLULAR

Tablo	Sayfa
1. AAA ataklarının tipi ve prevalansı	8
2. AAA hastalığında puanlama sistemi	16
3. Değişik yaş gruplarında normal çocuklarda spektral analiz	37
4. Hasta grubunun genel özellikleri	41
5. Hastalarda saptanan amiloid mutasyon türleri	42
6. Renkli dupleks Doppler ultrasonografik parametreler	43
7. Hastalığın ağırlığına göre RDDUS bulguları ve genel özelliklerin dağılımı.	44
8. Çalışma gruplarının genel özellikler ve RDDUS parametreleri bakımından karşılaştırılması	46

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ya da 'benign rekürren poliserozit', 'familiyal paroksizmal poliserozit', otoinflamatuvar sendromlar arasında en sık görülen periyodik ateş sendromudur. Ailevi Akdeniz Ateşi dışındaki diğer otoinflamatuvar sendromlar; TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom, Hiper IgD ile ilişkili periyodik ateş sendromu, Kriyopyrin ile ilişkili periyodik sendrom, Ailevi Soğuk otoinflamatuvar sendromu, Muckle-Wells sendromu, Kronik infantil nörolojik kutanöz artropati sendromu, Aftöz stomatit, farenjit, servikal adenopati ile ilişkili periyodik febril sendromu, Piyojenik artrit-piyoderma gangrenozum ve Akne sendrom' larıdır (1).

Ailevi Akdeniz Ateşi, serozal membranların inflamasyonu ile karakterize peritonit, plörit, perikardit, sinovit-artrit ve yüksek ateşe neden olan, otozomal resesif geçiş gösteren herediter bir hastalıktır (4,5). Hastalık, çoğunlukla erken dönemde semptom vermekte olup, vakaların %90'ı 20 yaşın altında, %60'ı 10 yaşın altında tanı almaktadır. Süt çocukluğu ve yaşlılık döneminde de AAA tanısı alan vakalar olmakla beraber, 40 yaşın üzerindeki tanılarda dikkatli olunmalıdır. Geç dönemde tanı konulan vakaların, semptomların hafif olmasına bağlı olarak, gecikmiş tanı aldığı düşünülmektedir. AAA sıklığı, çocuklukta her iki cinsten eşit olmasına rağmen, erişkinde erkeklerde 1.5-2 kat daha fazladır. Bu durum kadın cinsiyet hormonlarının atakları önleyici olduğu (menstrasyon döneminde atak artmakta, gebelikte azalmakta, doğumdan sonra yine artmakta) veya kadınlarda mutasyon penetransının daha düşük olduğu şeklinde açıklanmaktadır (2).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında esas klinik bulgu, rekürren ve kendini sınırlayan ateş ataklarıdır. Periton, sinoviyum veya plevra inflamasyonuna bağlı ağır abdominal ağrı, artiküler ve/veya göğüs ağrısı, ateş epizotlarına eşlik eder (4). Ateş ve karın ağrısı, hastaların %90'ında, göğüs ağrısı %40'ında görülür. Asimetrik non-destrüktif artrit %75, kronik destrüktif artrit %2-5, sakroiliit %0-4 oranında görülmektedir. Özellikle çocuk ve genç erişkin hastaların %5'inde ortaya çıkan febril skrotal atak, testis torsiyonu ile karışabilir ve gereksiz cerrahi operasyonla sonuçlanabilir. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı olan hastalarda geçirilmiş batın

ameliyatı öyküsü sıktır. Hastaların %30-40'ı appendektomi veya kolesistektomi operasyonu geçirirler (5,6,7). Ataklar arasında hastalar semptomsuzdur.

Ailevi Akdeniz Ateşinin en önemli komplikasyonu; renal yetmezliğe sebep olan ölümcül olabilen, progresif sistemik amiloidozdur. Amiloid depozisyonu mekanizması hala belirsizdir. Amiloidoz gelişimi ile semptomların süresi, ağırlığı ve başlangıç yaşı arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Amiloidoz, böbrekler dışında gastrointestinal trakt, karaciğer, dalak ve ileri evrede kalp ve testisleri etkiler.

AAA'in amiloidoz dışındaki diğer ciddi komplikasyonu, tutulan eklemden kalıcı hasara sebep olan kronik destrüktif artrit (4). AAA'da, Poliarteritis Nodosa ve Henoch Schönlein sendromu gibi vaskülit ile seyreden hastalıklar, genel popülasyona göre sık görülür (5).

AAA tedavisinde kullanılan kolşisin, nötrofillerde konsantrasyon olarak atak sırasında meydana gelen kemotaktik aktivite artışını inhibe eder, uzun dönemde amiloidoz gelişiminin önlenmesinde, hastalığın tedavisi ve akut rekürren alevlenmelerinin önlenmesinde etkilidir (5,7).

Bu çalışmada; Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış ve kolşisin kullanan farklı yaş gruplarında çocuk hastalarda, amiloidoz gelişme riskinin saptanması açısından, renal ve intrarenal vasküler yapılarıdaki hemodinamik değişikliklerin renkli Dupleks Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi amaçlandı.

II. GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE/EPİDEMİYOLOJİ

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı, kalıtsal otoinflamatuvar hastalıklar arasında en sık görülen hastalıktır ve dünya üzerinde 100.000'den fazla kişiyi etkilemektedir (1).

Ailevi Akdeniz Ateşi, otoinflamatuvar sendromların prototipi olarak öne sürülmüştür. İlk vaka, 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından 16 yaşında rekürren ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan Yahudi bir kızda tanımlanmış, ilk seri ise aynı hastalık semptomlarının taşıyıcısı olan Yahudi allerjist Siegal tarafından 1945 yılında yayınlanmıştır (1,2). 1950 yılında Fransız Mamou ve Cattan, ilk kez hastalığın ailesel olduğunu ve lethal nefropatiye neden olabileceğini bildirmiştir. 1955 yılında nefropati gelişmiş ilk Türk vakalar tanımlanmıştır. Bu yıllarda Yahudilerin Kuzey Afrika, Irak ve Türkiye'den İsrail'e göçü ile, geniş vaka raporları İsrail'den bildirilmeye başlanmıştır. Heller ve arkadaşları, hastalığın klasik üç özelliğini taşıyan Familial Mediterranean Fever (FMF) ismini önermişler ve uluslararası kabülünü sağlamışlardır (2,3). Bu özelliklerin ilki, **Familiyal (Ailesel):** Hastalık, vakaların yaklaşık yarısında aile hikayesi olmamasına rağmen otozomal ressesif geçiş gösterir. İkincisi; **Mediterranean (Akdeniz):** Hastalık, Askenazi olmayan Yahudiler, Ermeni, Türk ve Araplar gibi Akdeniz kökenli topluluklarda görülür. Üçüncüsü; **Fever (Ateş):** Hastalığın en sık komponentidir (3).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı, özellikle Doğu Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde Türk, Yahudi, Ermeni ve Arap popülasyonunda sık görülür. Bu etnik gruplar içinde de Kuzey Afrikalı Sefardik (Endülüs-İspanya) Yahudilerinde sık gözlenirken, Askenazi Yahudilerinde nadirdir. Günümüzde Yunanistan, İtalya gibi Güneydoğu Avrupa ülkelerinde, Almanya, Polonya, Avustralya gibi orta Avrupa ülkelerinde, Uzakdoğu ülkelerinden Japonya'da Ailevi Akdeniz Ateşi hastaları bildirilmiştir (9,10).

Türkiye’de hastalık prevalansı yaklaşık olarak 1:1000 iken, bu rakam İsrail’de 1:500’e kadar çıkabilmektedir (11,12). Taşıyıcılık frekansı ise populasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Türklerde 1:5, Kuzey Afrika Yahudilerinde 1:6-8, Irak Yahudilerinde 1:13.3, İsrail’de 1:11, Ermenilerde 1:7, Araplarda 1:4.3 olarak saptanmıştır (5).

2.2. GENETİK AÇIDAN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

2.2.1. MEFV GENİ: MUTASYONLAR VE FENOTİP-GENOTİP İLİŞKİSİ

1992 yılında 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) sırasıyla “telomer-D16S246 MEFVD16S138-sentromer”olarak belirlenmiş olan Ailevi Akdeniz Ateşi geni (MEFV), 1997 yılında iki farklı konsorsiyum (International FMF Consortium ve French FMF Consortium) tarafından klonlanmıştır. MEFV (MEditerranean FeVer) adı verilen bu gen, 3505 nükleotid içermekte ve 10 ekzondan oluşmaktadır. MEFV geni 781 aminoasitlik, Amerikalıların Pysin (Latince pyrexia: ateş düzenleyen protein), Fransızların Marenostirin (Latince Mareo nostrum: Akdeniz’in eski adı) adını verdikleri bir protein kodlamaktadır (13,14).

MEFV geni üzerinde bugüne kadar 75’in üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar, genin 10. ekzonunda yoğunlaşmış olup, Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında yaygın olarak görülen M694V, M680I ve V726A mutasyonları da yine bu bölgede bulunmaktadır.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında fenotip ile genotip arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır. Birçok grup, M694V mutasyonunun hastalığın daha ciddi formu ile ilişkili olduğu ve homozigot formda M694V mutasyonu taşıyan hastaların amiloid geliştirme risklerinin yüksek olduğunu ileri sürmektedir. Buna karşılık, E148Q ve V726A mutasyonlarının düşük penetranslı ve amiloid geliştirme riskinin düşük olduğu düşünülmektedir. Fakat bazı araştırmacılar, V726A/M680I/M694I ve V726A/V726A gibi mutasyonlara sahip hastalarda da amiloid geliştiğini rapor etmişlerdir.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının büyük bir çoğunluğunda, ateş, karın ağrısı ve inflamasyon atakları gibi semptomlar gözlemlendikten sonra renal amiloid gelişimi görülmektedir. Bu tip hastalar fenotip I olarak gruplandırılmaktadır. Bazı vakalarda ise Ailevi Akdeniz Ateşi semptomları ortaya çıkmadan ileri yaşlarda renal amiloid geliştiği gözlenmektedir. Fenotip II olarak gruplandırılan bu hastalarda renal amiloidoz oluşana kadar hastalık asemptomatiktir (15).

2.2.2. MEFV GENİ ve AMİLOİD GELİŞİMİ

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının en önemli komplikasyonu, bazı hastalarda klinik tabloya amiloidozun eklenmesidir (16). Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında gelişen amiloidoz, AA tipi amiloid fibrillerinden oluşmakta ve SAA (serum amyloid-associated protein) olarak isimlendirilen, yüksek dansiteli bir lipoprotein protein komponenti olan (apoprotein) büyük bir öncül proteinden gelişmektedir. Uzun süren doku tahribatı ve iltihap, SAA seviyelerinin yükselmesine yol açmaktadır. Ancak miktarı artan SAA, tek başına amiloid depolanması için yeterli değildir. SAA'nın normalde monositlerden gelişen matriks metalloproteinazlar 1, 2 ve 3 gibi enzimlerin etkisiyle çözülebilir son ürünlere parçalandığı düşünülmektedir (17).

2.2.3. MEFV GENİ EKSPRESYONU

MEFV geni, miyelopoezis sırasında aktive olmakta olup olgun nötrofillerde, eozinofillerde ve bazofillerde ekspresyonu görülmektedir. MEFV geni ayrıca Ailevi Akdeniz Ateşi atakları sırasında, inflamasyonun yaygın olarak görüldüğü bölgelere yakın dendritik hücreler gibi bazı yapısal hücrelerde eksprese olmaktadır. Ekspresyonun görüldüğü birçok hücrede, bazal ekspresyon seviyesi düşük olup, tetiklenme sonucu seviye artışı gerçekleşmektedir. Ancak MEFV cevabı, hücreden hücreye veya türler arasında farklılık gösterebilmektedir.

İnsan monositlerinde, lipopolisakkarid (LPS), tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa ve interferon (IFN)-beta ile inkübasyon sonucu 24. saatte MEFV geni ekspresyonu artmakta, antiinflamatuvar sitokinler olan IL-4, IL-10 ve transforming growth faktör (TGF)-beta ile ekspresyon düşmektedir. Nötrofillerde, IFN-beta,

MEFV geni ekspresyonunu arttırırken, LPS, TNF-alfa, IL-4 ve IL-10'un MEFV geninin ekspresyonu üzerinde hiçbir etkisi olmamaktadır (15).

2.2.4. PYRİN PROTEİNİ

Pyrin, 781 aminoasitten oluşan, 86 kDa'luk arjinin ve lizin aminoasitlerince zengin, pozitif yüklü bir proteindir. Pyrin proteini, dört fonksiyonel domain (bölge) içermektedir .

- Amino (N) ucu PYRİN domaini (PAD, PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir)
- “B box zinc finger” domain (BB-ZF),
- “Coiled coil” domain (CC),
- Karboksi (C) ucu B30.2 domaini.

Pyrin proteininin, Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığındaki fonksiyonu henüz iyi anlaşılammış olmasına rağmen inflamasyonda direkt veya indirekt bir “down regülatör” işlevi olduğu düşünölmektedir (15).

2.3. ETYOPATOGENEZ

Hastalığın etyopatogenezi kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte immünolojik bir olayın rol oynadığı düşünölmektedir (6,7). Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığında en belirgin patolojik özellik, serozal yüzeylelerdeki inflamasyondur. Bu bölgelerden alınan sıvı ve doku örneklerinde belirgin bir nötrofil birikimi gözlenir. Fakat nötrofillerin hangi mekanizma ile inflamasyon bölgesinde biriktikleri belli değildir. Yapılan ilk çalışmalarda, nötrofillerin normal fonksiyon ve morfoloji gösterdikleri saptanmıştır (19). Başka bir çalışmada ise bu nötrofillerin yüksek ısıda fazla lizozim salgıladıkları saptanmıştır (20).

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığında, C-reaktif protein ve serum amiloid A'nın ataklar sırasında arttığı uzun süreden beri bilinmektedir (21). Bu sebeple, AAA hastalığında akut faz yanıtından sorumlu olan sitokinlerle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Ailesel Akdeniz Ateşli hastalarda yapılan çalışmalarda, atak sırasında fitohemaglutinin ile indüklenmiş mononükleer hücrelerden TNF ve IL-1 salgılanmasının azaldığı gösterilmiştir (22). Bu azalma; ataklar sırasında, TNF ve IL-1 üretiminin doyuma ulaştığı ve yeni bir uyarıya yanıt veremediği şeklinde yorumlanmıştır. İnterlökin-1, IL-6 ve IL-8'in de ataktaki hastalarda, ataksız döneme göre arttığı gösterilmiştir (23). Yapılan başka bir çalışmada ise ataktaki hastalarda TNF düzeyi kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur (24).

Tüm bu sitokinlerdeki değişikliklerin Ailevi Akdeniz Ateşi patolojisindeki esas bozukluklar olmaktan daha çok ikincil değişiklikler olduğu düşünülmektedir.

Bugün için bu patolojik değişiklikleri açıklayacak en önemli hipotez, atakların inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki bir bozukluktan kaynaklandığıdır. Normalde peritoneal ve sinovyal sıvılar komplemanın C5a fragmanının kemotaktik aktivitesini engelleyen inhibitör bir protein taşırlar. Bu proteinin işlevi, normal koşullarda çeşitli nedenlerle aktive olan C5a'yı nötralize etmek ve inflamasyonu aşırıya kaçmadan kontrol altında tutmaktır; eksikliğinde seröz zarlarda inflamasyon ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda hastaların eklem ve sıvı örneklerinde C5a inhibitör aktivitesi saptanmamıştır (25). Bir başka çalışmada ise aynı proteinin proinflamatuvar bir sitokin olan IL-8'i de inhibe ettiği gösterilmiştir (26). IL-8 nötrofilleri uyararak adezyon moleküllerinin sunumunu böylece kemotaksisi artırır.

Hastalıkla ilgili MEFV geninin klonlanmasından sonra genin ürünü olan pyrin/marenostrinin inhibitör protein olduğu savunulmaktadır (27). Bu gen, esas olarak nötrofillerde eksprese olmaktadır (28). Son zamanlarda nötrofillerden daha az olmak üzere sinovyal sıvı ve fibroblast kültürlerinde de eksprese olduğu gösterilmiştir (29). Bu gende oluşan mutasyonlar, pyrin/marenostrin molekülünde yapısal değişiklikler oluşturup bu proteinin inflamasyondaki baskılayıcı işlevini ortadan kaldırmaktadır. Hastalığın ataklar halinde olmasının sebebinin, mutasyona uğramış bu molekülün normal koşullarda işlevini görmesi, fakat stress gibi bazı

durumlarda inflamasyonu engelleyememesinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (27). Asıl olarak nötrofillerde ekprese olmuş bir gen mutasyonunun hangi yolla serozal zarlarda inflamasyonu oluşturduğu da iyi bilinmemektedir.

2.4. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNDE KLİNİK BULGULAR

Ailevi Akdeniz Ateşi Ataklarının Ortak Özellikleri

Hastalık başlıca, karın, göğüs ve eklemleri tutan ağrılı, ateşli nöbetlerle karakterizedir. Hastaların çoğunda, nöbet esnasında veya nöbetten çok kısa bir süre sonra, akut faz reaktanları belirgin şekilde artar. Akut epizotlar arasında hastalar genellikle asemptomatiktir ve rutin laboratuvar testleri normaldir. Atakların genel özellikleri çok benzerdir; semptomların hızla oluşması, kısa sürmesi (6 saat-4 gün), yüksek ateş (>38 C), dayanılmaz ağrı, spontan remisyon ve tam düzelme olması karakteristiktir. Ataklar düzensiz aralıklarla ortaya çıkar. Genel olarak atakları başlatan spesifik bir sebep bulunmazken, bazı hastalarda menstruasyon, emosyonel stres, yoğun fiziksel aktiviteler tetikleyici faktörlerdir (30).

Tablo 1. AAA ataklarının tipi ve prevalansı

Tip	Ana özellik	En sık yerleşimi	Prevalans(%)
Abdominal	peritonit	jeneralize	95
Eklemler	monoartrit	büyük eklemler	75
Göğüs	plörit-perikardit	tek taraflı	40-<1
Skrotal		tek taraflı	<5
Kas	myalji	bir veya birkaç kas grubu	<1
Cilt	erizipeloid	baldır	<5
Tek başına ateş			25

2.4.1. Ateş

Ateş, hastaların ortalama %90'ında görülür. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında atak süresince ateş, genellikle 38C-40C arasındadır. Subfebril veya afebril ataklar da bildirilmiştir. Ateş titremeyele hızlı yükselme, plato çizme ve

ardından hızlı düşme ile karakterizedir. İzole kısa süreli ateş ve/veya konstitusyonel semptom ve bulgular (jeneralize kas, eklem ve kemik ağrısı, baş ağrısı, migren, geçici servikal veya jeneralize LAP, farengial ağrı) şeklinde de ataklar olabilir (2).

2.4.2. Abdominal Bulgular

Epizodik febril abdominal ağrı, hastaların %95'inde görülür ve en sık rastlanan bulgudur (31). Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında abdominal ataklar, akut abdomen klinik prezentasyonuna çok benzer ancak bunlarda semptom rezolüsyonu daima spontandır. Abdominal ağrı, önce lokalize olup sonra diffüz hale gelebilir ya da diffüz başlayabilir. AAA, posterior periton tutulduğunda renal kolik ya da PID'yi taklit edebilir. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında abdominal ağrı, peritoneal tutulumla bağlı olabileceği gibi rekürren ve/veya gereksiz cerrahi sonrası oluşan adezyonlara da bağlı oluşabilir. Hastaların %30-40'mın appendektomi ya da kolesistektomi gibi gereksiz cerrahi geçirdikleri bildirilmiştir (1). Opere edilen hastalarda peritonda hiperemi ve nötrofilden zengin eksuda vardır. Bu eksuda, fibröz yapışıklıklara ve mekanik ileusa neden olabileceği gibi ovaryumları da içine alan fibröz yapışıklıklara yol açarsa bu durum kadınlarda infertiliteye de neden olabilir (32). Bununla birlikte Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilişkili ağrılı epizotların, ağrıya neden olabilecek diğer durumlardan ayırt edilmesi gerekir. Ailevi Akdeniz Ateşine bağlı ağrı, 24-72 saat içerisinde kendiliğinden düzelir. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında diğer abdominal ağrı nedenleri; kolşisin yan etkileri, gastrointestinal amiloidoz, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve vaskülitlerdir (1).

2.4.3. Eklem Bulguları

Eklem atakları, Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında ikinci en sık manifestasyondur (%75). Bazen hastalığın tek majör manifestasyonu olabilir (33). Ataklar, küçük travmalar veya uzun süreli egzersizlerle tetiklenebilir (1). Juvenil romatoid artriti taklit edebilen non-eroziv artrit şeklindedir (33). Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında görülen klasik eklem tutulumu, akut monoartrit şeklinde olup, genellikle alt ekstremitelerin büyük eklemleri (ayak bileği, diz, kalça) tutulur. Jeneralize eklem ağrısı, sekonder fibromyaljiye sekonderdir (4). Ateş eşlik eder, birkaç gün, en fazla bir ay sürer ve kendiliğinden düzelir. Vakaların çok az bir

kısımında, üst ekstremit eklemleri ve temporomandibuler eklemler de tutulmaktadır (2). Hastalardan alınan sinoviyal sıvı örneği bulanık, viskozitesi azalmış ve nötrofillerce zengindir. Gram boyama ve kültür sonuçları negatiftir (30). Rekürren artriti olan hastalar, artiküler tutlulumu olmayan hastalara göre amiloidoz gelişimi açısından 3 kat daha fazla risk altındadır (1).

2.4.4 Torasik Bulgular

Göğüs ağrıları, plörezi ve/veya perikardit nedeniyledir (1). Pulmoner emboliyi taklit edebilir. Ancak vaskülit ya da amiloidoz gelişen AAA hastalarında respiratuvar distress varlığında, vaskülit ya da amiloidoz, pulmoner hemoraji ya da enfarkta neden olabileceğinden, pulmoner tromboemboli olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (33).

2.4.5 Cilt Bulguları

Erizipel benzeri eritem (ELE, erysipelas-like erythema), Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında karakteristik bir semptomdur ve bazen de ateş ve artrit ile birlikte oluşur. Erizipel benzeri eritem, pediatrik Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında, %28.3 oranında, omuz ile boyun bölgesi arasında, yetişkinlerde diz ve ayakların üzerinde ya da dirseklerde daha sık gözlenir (34). 24-48 saat içerisinde kendiliğinden kaybolur. Sellülit ile karışabilir ve yanlış tanı sonucu hastalar gereksiz antibiyotik tedavisine maruz kalabilirler. Histolojik incelemelerde bu lezyonlarda vaskülitin eşlik etmediği bir ödem görülmüştür (35).

2.4.6. Kas Bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşi çocuk hastaların, %10'unda orta derecede kas ağrısı gözlenmektedir. Özellikle bacaklarda diz altı bölgesinde fiziksel egzersiz sonrası 1 gün ve daha az süreli ağrılar oluşur. Kısa veya uzamış febril adale atakları, egzersize bağlı baldır ağrısı, fibromiyalji kolşisin miyopatisi başlıca sebeplerdir. Ateş bulunmaz ve hastanın subjektif şikayetlerini destekleyecek fiziksel veya laboratuvar bulgusu yoktur. Kas tutulumuna ait bulgular hastaların % 30-40'ında ortaya çıkabilir (30).

2.4.7. Vaskülit ve Glomerulonefritler

Normal popülasyona göre Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında vaskülit sıklığı daha fazladır. Bunun nedeni kompleks immün mekanizmalar ve abartılı kontrolsüz inflamatuvar cevaptır. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında en sık görülen vaskülit tipleri; Henoch- Schönlein purpurası (%5), PAN (%1), Behçet hastalığı ve Protraktek febril miyaljidir (PFM). Bu hastalarda steroid tedavisine dramatik cevap alınır (33). Vaskülitlerin yanısıra AAA hastalarında çeşitli glomerulonefritler, postenfeksiyöz diffüz mezengial proliferatif glomerulonefrit (IgA, IgM depolanması ile), tip II (immün kompleks) hızlı seyirli glomerulonefrit (RPGN) bildirilmiştir. Ancak sıklığın genel popülasyona göre yüksek olup olmadığı kesin bilinmemektedir (2).

2.4.8. Skrotal Ataklar

Akut skrotum, 20 yaşından sonra nadiren görülür. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sıktır. Ataklar genellikle tek taraflı olup şişlik, kızarıklık, hassasiyet ile kendini belli eder. Tunica vajinalisin enflamasyonundan ileri gelir. Anatomik bir sekel bırakmadan 12-24 saat sonra kendiliğinden geçer. Akut skrotum tek başına veya abdominal atakla birlikte olabilir (30).

2.4.9. İnfertilite

İnfertilite ile ilgili ilk rapor, 1973 yılında Ismajovitch ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmadır. Bu grubun bulgularına göre tedavi edilmeyen 45 bayan Ailevi Akdeniz Ateşi hastasından 15'inde, ovülasyon disfonksiyonuyla birlikte primer infertilite gözlenmiştir (36).

Ehrenfeld ve arkadaşları tarafından yapılan daha sonraki bir çalışmada uzun süre kolşisin tedavisi görmüş 36 kadında yapılan incelemede benzer sonuçlar alınmıştır. Ancak bu çalışmada hastaların %36'sında infertilite ve bunların da %46'sında ovülasyon disfonksiyonu saptanmıştır (37). Erkek infertilitesi ise daha çok hastalığın patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir. Nadirde olsa gözlenen akut orşit ve skrotal ödem spermatogenez üzerine olumsuz etki yapabilmektedir.

2.4.10. Nörolojik tutulum

Baş ağrısı, aseptik menenjitin klinik ve BOS bulguları, febril konvülziyon, EEG anormallikleri gözlenebilir.

2.4.11. Splenomegali

Reaktif ya da amiloid birikimi nedeni ile gelişebilir.

2.4.12. Tiroid tutulumu

Nadiren görülür; bazı hastalarda hipertiroidi, bazılarında hipotiroidi görülebilir.

2.5. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİNDE LABORATUVAR BULGULARI

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığına özgü laboratuvar testi yoktur. Ailevi Akdeniz Ateşi atakları esnasında nonspesifik bir akut faz yanıtı olur ve CRP, fibrinojen, serum amiloid A, α 2-globulin, β -globulin düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı artar, lökositoz olur. Bu testlerin tümü genel olarak nöbetler arasında normaldir. Bazı hastalardaki akut faz yanıtı daha silik olarak ataklar arasında da sürebilir. Akut ataklar esnasında çeşitli mediyatörlerin serum seviyeleri artar. Solübül intersellüler adezyon molekülü 1 (sICAM-1), solübül tümör nekroz faktör reseptörleri; p55 ve p75, İnterlökin-8, İnterlökin-6, İnterlökin-1, seviyeleri artmıştır. Buna karşılık; interferon aktivitesi azalmıştır (5, 30). Özellikle peritoneal kavite ya da eklem aralığından alınan serozal sıvıda, C5a inhibitör aktivitesinin düştüğü bildirilmektedir (5).

2.6. TANI

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının tanısında karakteristik klinik özellikler, aile öyküsü, kolşisine cevap ve moleküler tarama önemli rol oynar. Atak sırasında sedimentasyon, C-reaktif protein, fibrinojen, haptaglobülin, C3, C4 gibi akut faz

reaktanlarının artışı da klinik tablo ile birlikte Ailevi Akdeniz Ateşi tanısını koymaya yardımcı unsurlardır (2).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı tanısı için değişik kriterler geliştirilmiş olup en sık olarak Tell-Hashomer kriterleri kullanılmaktadır.

Tell-Hashomer tanı kriterleri majör kriterler ve minör kriterler olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır.

Tell-Hashomer majör Ailevi Akdeniz Ateşi kriterleri:

- 1- Peritonit, sinovit veya plörit ile beraber tekrarlayan febril ataklar,
- 2- Predispoze hastalık olmadan amiloidoz tip AA,
- 3- Kolşisin tedavisine iyi cevap,

Tell-Hashomer minör Ailevi Akdeniz Ateşi kriterleri:

- 1- Tekrarlayan ateş atakları,
- 2- Erizipel şeklinde eritem,
- 3- Birinci derece akrabalarda Ailevi Akdeniz Ateşi öyküsü.

Hastada 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriterin mevcut olması durumunda kesin tanı, 1 majör ve 1 minör kriterin bulunmasında ise muhtemel tanı koyulur ve hastanın kolşisine cevap verip vermemesine göre kesin tanıya gidilir (2).

Hastaların %5'inin kolşisine zayıf cevap vermeleri, Ailevi Akdeniz Ateşi tanısını dışlamaz. Bununla birlikte tek başına kolşisine cevap, majör bir kriter sayılamaz. Çünkü gut veya Behçet hastalığı gibi hastalıklar da bu tedaviden fayda görürler. Bu nedenle Livneh ve ark. kolşisinin minör bir bulgu olarak yer aldığı ve Tell-Hashomer kriterlerine göre daha kapsamlı bir tanı kriteri seti oluşturmuşlardır (38).

Livneh ve ark.'nın önerdiği Ailevi Akdeniz Ateşi tanı kriterleri, majör kriterler, minör kriterler ve destekleyici kriterlerden meydana gelmektedir:

Livneh ve ark.'nın majör AAA kriterleri:

- 1- Yaygın peritonit,
- 2- Plörit (tek taraflı) veya perikardit,
- 3- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği),
- 4- Yalnız ateş,
- 5- İnkomplet abdominal ataklar.

1, 2, 3 ve 4. kriterler tipik ataklardır. Tipik ataklar her seferinde aynı karakterdedirler. Atak süresi 12–72 saattir ve ateş 38C'den yüksektir. İnkomplet ataklar ise vücut ısısının 38C'nin altında olması, atak süresinin tipik atak süresinden daha uzun veya daha kısa olması, abdominal atak boyunca peritoneal bulguların bulunmaması, lokalize abdominal ağrıların bulunması ve spesifik eklemlerden başka eklemleri tutan artrit özelliklerinden biri veya ikisi bakımından tipik ataklardan farklı ataklardır.

Livneh ve ark.'nın minör AAA kriterleri:

- 1- İnkomplet göğüs atakları,
- 2- İnkomplet artrit atakları,
- 3- Egzesizle bacak ağrısı,
- 4- Kolşisine iyi cevap.

Livneh ve ark.'nın destekleyici AAA kriterleri:

- 1- Ailede AAA öyküsü,

- 2- Etnik köken,
- 3- Atakların 20 yaşından önce başlaması,
- 4- Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi,
- 5- Atakların kendiliğinden geçmesi,
- 6- Ataklar arası semptom olmaması,
- 7- Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri,
- 8- Gereksiz laparotomi veya appendektomi hikayesi,
- 9- Akraba evliliği.

Livneh ve ark.'nın öne sürdüğü tanı kriterlerine göre, kesin tanı için 1 majör kriter, en az 2 minör kriter, 1 minör ve 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk dördü seçeneklerinden biri gerekmektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi genetik tanısında tek zincir konformasyon polimorfizmi (SSCP), restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP), revers-hibridizasyon esasına dayalı testler (Strip testler) veya doğrudan dizi analizi gibi yöntemlerden herhangi biri kullanılabilir. Klinik tanı kesinse, genetik tanı ne olursa olsun, tanı değişmemekte ve tedaviye devam edilmektedir. Genetik tanı özellikle klinik tanının şüpheli olduğu durumlarda önemlidir. Aile taramalarında asemptomatik bireylerde mutasyon saptanması düşük penetrasyonlu bir mutasyona veya prelinik safhada olan bir hastanın erken saptanmasına bağlı olabilir. Bazı araştırmacılar klinik herhangi bir belirti olmasa da kötü prognozu gösteren M694V mutasyonuna sahip hastaların tedavi edilmesini önerirler (2).

2.6.1 HASTALIK AĞIRLIK SKORLAMASI

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında, hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla aşağıdaki kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. AAA Hastalığında Puanlama Sistemi

	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
Başlangıç yaşı	20 yaş üstü	10-20 yaş arası	5-10 yaş arası	5 yaş altı	
Atak sıklığı	Atak yok	Ayda bir ataktan az	Ayda 1-2 atak	Ayda ikiden fazla atak	
Atakları kontrol eden kolşisin dozu		1mg/gün	1,5 mg/gün	2 mg/gün	Yanıt yok
Eklem tutulumu			Akut eklem tutulumu	Uzamış artrit	
Erizipel benzeri eritem			Varsa		
Amiloidoz				Varsa	Fenotip II

Skorlama:

Hafif hastalık: 2-5 puan

Orta ağırlıkta hastalık: 6-10 puan

Ağır hastalık: 10 puan üstü

2.7. AYIRICI TANI:

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının ayırıcı tanısı, geniş bir hastalıklar grubunu kapsamaktadır. Bugün için Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığına benzeyen, ateşli epizotlarla seyreden başlıca dört hastalık antitesi vardır (Periyodik ateş sendromları):

1. Hiper Ig D Sendromu (HIDS)

Ateş ve karın ağrısı, artrit ve cilt döküntüsü ile kendini gösterir. Bu hastalığın tanısı; klinik tablo, yüksek serum Ig D seviyesine ve idrarda artmış mevalonik asit seviyelerine dayanır. Ancak, Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının % 10' u ve bazı sağlıklı bireyler de yüksek serum Ig D seviyelerine sahiptir. Dolayısıyla atipik vakalarda tek başına yüksek Ig D seviyeleri HIDS tanısı için yeterli değildir. Peritonit olmaması, servikal lenf nodlarının tutulması, simetrik oligo-artrit, ve genelize makülopapüler döküntü başlıca ayırıcı özellikleridir (39).

2. Familial Hibernian Fever (FHF)

Etnik köken ve atakların özellikleri AAA'dan ayırımını sağlar. Kaslar, cilt ve karın etkilenir. Tutulan kasta şiddetli ağrı ve sertliğin eşlik ettiği, genellikle bir haftadan uzun süren ataklar, gezici erizipel benzeri eritem, konjonktivit ve periorbital eritem FHF' yi AAA'dan ayıran başlıca özelliklerdir (40).

3. Periodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenopati Sendromu (PFAPA)

Muayenede kızamık farenks, büyümüş şiş tonsiller ve ağızda ülserler görülür. Ateşli nöbetler 24-48 saat devam eder ve kendiliğinden geçer. 20-40 mg prednizolon verilmesi, 2-4 saat içinde remisyona yol açar ve tanı testi olarak kullanılabilir. Bu hastalığın AAA'dan ayırımı, karakteristik bulguların hastanın boğazında tekrarlayıcı tarzda görülmesi, kolşisine cevapsızlık ve prednizolona dramatik cevap vermesine dayanır (41).

4. Behçet Hastalığı (BH)

Artrit, karın ağrısı ve epididimit ile birlikte epizodik ateşli bir hastalık seyri gösterebilir. AAA, BH ayırımı şunlara dayanır: **a-** BH için karakteristik, tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit, püstülöz ve eritema nodozum gibi bulguların olması **b-** Ataklar arasındaki ince farklar; daha uzun süre oligoartrit varlığı ve belirsiz karın ağrısı ataklarıdır (42).

2.8. TEDAVİ:

Kolşisin, AAA hastalığına bağlı gelişen amiloidozun tedavisinde ve amiloidoz önlenmesinde etkili tedavi şeklidir (43).

Kolşisin, yüksek konsantrasyonda bulunduğu nötrofil mikrotübüllerini fikse ederek yeni mikrotübüllere polimerizasyonu, intrasellüler transportu, mitozu, inflamatuvar mediyatör salınımını ve kemotaksisi önler. Ayrıca membran üzerindeki adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak, nötrofillerin hedef serozal dokulara bağlanmasını engeller. Böylece inflamatuvar atak oluşumu açısından hastaların %65'inde komplet remisyon, %30'unda kısmi cevap oluşur. Vakaların %5'inde ise maksimum doza bile yanıt yoktur ancak amiloidoz oluşumunu engellemek için tedaviye devam edilmelidir.

İnflamatuvar atak önlenmesinin yanısıra kolşisin tedavisi ile birlikte normal büyüme gelişme ve fertilité sağlanır, abortus sıklığı azalır.

Kolşisin hepatositlerden SAA sentezini inhibe ederek amiloid gelişimini engeller. Kolşisin tedavisi ile amiloid nefropatisi gelişmiş hastalarda bile proteinüride nefrotik sendromda düzelme olduğu, hatta renal biyopside amiloid depolanmasında azalma olduğu bildirilmiştir.

Kolşisin plesentaya çok az geçer ve teratojenik olmadığından gebelikte devam edilmelidir. Ancak mitoz ve mayozu durdurduğundan ve genel popülasyona göre fazla sıklıkta olmasa da bazı hastalarda trizomi 21 görülmesi nedeniyle amniyosentez yapılarak kromozom defektleri araştırılmalıdır. Kolşisin, anne sütüne çok az geçtiğinden emzirmeye devam edilmelidir.

Kolşisinin az sayıda yan etkisi vardır. Bunlar arasında gastrointestinal sisteme ait olanlar, diyare, pansitopeni, miyopati ve daha az sıklıkta da döküntüdür. Diyare doz azaltılmasıyla kısa sürede düzelir. Laktoz intoleransı, normal popülasyona göre 3 kat daha sık gözlenmektedir; laktozsuz diyet ve simetikon ile düzelir. Diğer yan etkiler olan azospermi, hafif geçici lökopeni, döküntü, alopesi, anjiödem, miyopati ve periferik nöropati son derece nadirdir.

AAA tedavisinde günümüzde kolşisine alternatif bir tedavi mevcut değildir (2).

2.9. AMİLOİDOZ

Amiloidoz, amiloid fibrillerinin, çeşitli doku ve organlarda birikimi sonucu, organ fonksiyonlarında bozukluklara neden olan bir grup protein depolanma hastalığıdır (44,45). Fibril özellikleri ve doku depozitlerinin boyanma özelliklerine göre çeşitli tiplere ayrılmaktadır. Amiloid tiplerinin her biri, özel bir protein sınıfı ile karakterizedir. Bu nedenle her biri, çok farklı özellikleri olan ayrı bir hastalık olarak da düşünülebilir. Tutulan organa, diğer hastalıklarla birlikteliğine, hastalığın seyir hızına ve prognoza göre bu özellikler değişmektedir (45,1,2).

Bütün amiloidoz tiplerinde ortak özellik, ekstrasvasküler alanda protein yapıda maddelerin depolanmasıdır. Bunların bileşimi, bir hastalıktan diğerine önemli farklılıklar gösterir. Tüm amiloid depozitlerinin ortak özellikleri şunlardır: Fizyolojik ortamda erimez, proteolizise karşı dirençlidir, Kongo kırmızısı ile bağlanır ve dolayısıyla polarize ışıpta yeşil renkte çift kırınım verir (45).

Amiloidozda sınıflandırma, biriken amiloid proteininin tipine göre yapılmaktadır. Dokuda amiloid birikimine neden olan protein öncülerinin bazıları; immüoglobulin hafif zincirleri (AL tip amiloidoz veya primer amiloidoz) ve bir akut faz reaktanı olan "serum amiloid A" (SAA) proteindir (AA tip amiloidoz veya sistemik reaktif amiloidoz) (46, 47).

Sistemik amiloidozun 4 ana tipi vardır:

- 1.Primer (Ig hafif zincir) amiloidozu (AL),
- 2.Sekonder (reaktif) amiloidoz (AA),
- 3.Herediter (ailesel) amiloidoz,
- 4.Beta-2 mikroglobulin ile ilişkili amiloidoz

Sistemik amiloidozun en sık görülen şekli primer amiloidozdur. Buradaki temel olay, monoklonal plazma hücre diskrazisidir. Monoklonal hafif zincir proteininin kaynağı multipl myelom veya Waldenström makroglobülinemisinde görülen malign hücre klonu veya malign özellikleri olmayan genişlemiş bir klondur . En kötü prognoza sahip amiloidoz tipidir.

Kronik inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlarda sekonder amiloidoz gelişebilir. Romatoid artrit, juvenil kronik artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit ve bazen SLE gibi diğer romatolojik hastalıklarda ve kistik fibrozis, kronik bronşektazi, granülomatöz barsak hastalıkları, tüberküloz, osteomyelit ve lepra ile birlikte de görülebilir (45).

Beta-2 mikroglobulin amiloidozu, sıklıkla kronik romatolojik hastalıkların komplikasyonu olarak hemodiyalize giren hastalarda 5-7 yıl içinde görülür ve 10 yıl içerisinde hastaların %25-50'si etkilenir (45). Beta 2 mikroglobulin, osteoartiküler dokularda özellikle de uzun kemiklerde ve sinovyal membranlarda birikme eğilimine sahiptir. Klinik bulgular karpal tünel sendromu, destrüktif artropati, kemik kistleri ve kırıkları içerir. β 2M iskelet sistemi dışında, gastrointestinal sistem, kalp ve deri gibi diğer organlarda da birikir ve uzun dönemde bağırsak obstrüksiyonu, kardiyak aritmi ve kalp yetmezliği gibi semptomlara da neden olur (48).

Hereditör amiloidoz sendromları birçok coğrafi bölgeden bildirilmiştir. Transthyretin amiloidoz, sistemik hereditör amiloidozun en sık görülen formudur. Sık görülen semptomlar arasında polinöropati, otonom nöropatiye bağlı olarak konstipasyon-diyare, bulantı-kusma, mesane sfinkterinde disfonksiyon, ortostatik hipotansiyon, kardiyomyopati, iletim defektleri, renal tutulum, vitreus opasitesi ve pupil deformateleri sayılabilir (49).

Ailevi Akdeniz Ateşi, hereditör amiloidoz sendromları içerisinde yer almaktadır. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının en ağır komplikasyonu amiloidoz gelişimidir.

Ailevi Akdeniz Ateşi klinik tablo olarak, klasik serozit ataklarının görüldüğü fenotip I; tipik ataklar başlamadan veya izole bir bulgu olarak amiloidoz gelişimi ise

fenotip II olarak sınıflandırılmaktadır (50). Amiloidozlu AAA hastaları içinde fenotip II insidansı %7 ile %25 arasında bildirilmiştir.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında amiloidoz sıklığı, farklı etnik gruplara ve hastaların kolşisin tedavisi alıp almamalarına göre değişmektedir. Türklerde %60, Askenazi olmayan Yahudilerde %27, Amerika'da yaşayan Ermenilerde ise %1-2 sıklıkla görülmektedir (4,8) Amiloidozlu hastalarda, AAA'm bu komplikasyonunun olmadığı hastalara kıyasla aile öyküsü çok yüksek oranlardadır. Amiloidoz genellikle olguların büyük çoğunluğunda 40 yaşından önce gelişir (9). Çocukluk çağı sekonder amiloidozunun en sık nedeni Ailevi Akdeniz Ateşidir (51). Amiloidoz genotip ile korelasyon gösterebilir. M694V için homozigot olan 70 hastadan 12'sinde amiloidoza rastlanırken, bu mutasyon açısından heterozigot olan veya V726A mutasyonu olan 13 hastadan hiçbirisinde amiloidoz görülmemiştir (9).

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığına sekonder gelişen renal amiloidozda; bir prelinik dönemden sonra proteinürik dönem, ardından nefrotik sendromun ortaya çıktığı nefrotik dönem ve böbrek yetersizliğinin geliştiği üremik dönem görülür.

Prelinik amiloidoza ancak tekrarlanan rektum ve böbrek biyopsileriyle tanı konulabilir. Albüminüri, Ailevi Akdeniz Ateşi amiloidozunda erken bir bulgu olmasından dolayı, hastalara periyodik idrar analizi yapılmalıdır. Persistan proteinüri durumunda biyopsi materyalinde Kongo kırmızısı ile karakteristik yeşil elma görünümü, amiloidoz tanısını doğrular. Sensitivite böbrek biyopsilerinde %88, rektal biyopside %75, karaciğer biyopsisinde %48, dişeti biyopsisinde %19 olarak bildirilmiştir.

İkinci evre ilerleyen proteinüri sonucu gelişen nefrotik dönemdir ve nefrotik sendromun tipik bulgularını gösterir. Kan üresi ve kan basıncı, renal patoloji, kronik böbrek yetersizliğine ilerleyene kadar normal sınırlarda kalır. Son evre ise böbrek yetersizliğinin geliştiği ve son dönem böbrek hastalığına kadar ilerleyebilen üremik dönemdir. Genellikle normotansiyon ve hipotansiyonun hipertansiyona göre daha sık görüldüğü kabul edilmektedir. Hipotansiyonun adrenal tutulumdan dolayı olduğu düşünülmektedir.

Genellikle proteinüri başlangıcından sonra 6 ay ile 5 yıl içinde gelişen böbrek yetmezliği, amiloid nefropatide başlıca ölüm sebebidir. Hastaların çoğu hemodiyaliz ve böbrek transplantasyonuna adaydır.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında amiloid oluşumunun zamanını tahmin etmek mümkün olmamasına rağmen genellikle bu süre 4-10 yıldır. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı konur konmaz tüm hastalara yaşına, atak cevabına veya nefropatik amiloidozun evresine bakılmaksızın, kolşisin başlanması önerilmektedir. Erken başlanan ve sürekli kullanılan kolşisin tedavisi, amiloidoz gelişimini önlemektedir (52).

Amiloidoz, böbrekleri dışında gastrointestinal sistemi, karaciğer ve dalağı ve daha sonraki aşamalarda kalp ve testisleri etkileyebilir (9).

2.9.1. AMİLOİDOZ GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

2.9.1.1. Gastrointestinal Sistem

Sistemik amiloidoz, GİS'in ağızdan anüse kadar her kısmını tutabilir. Hastalarda alt ve üst gastrointestinal kanama, motilite bozuklukları, ciddi malabsorpsiyon ve hatta infarktüs ve perforasyona neden olabilir. Amiloid proteini özofagusta vagus siniri, myenterik pleksus, vasa nervosa ile düz ve çizgili kaslarda depolanarak dismotiliteye neden olur . Hastalar genelde disfaji ve reflü semptomları ile başvururlar (53). İnce bağırsaklar tutulduğunda en sık bulgu, diffüz ya da noduler duvar kalınlaşmasıdır. Hem primer hem de sekonder amiloidozda en sık tutulan organ kolondur. Sistemik amiloidozlu hastaların %80'inde kolonik biyopsi spesmenleri pozitifdir (54).

Amiloidozun radyolojik görünümü karakteristiktir. Özofagusta dismotiliteye bağlı olarak reflü, dilatasyon ve peristaltizmde azalma görülebilir. Üst gastrointestinal serilerde rugal foldlarda azalma, rijidite ile sıklıkla baryum retansiyonunun eşlik ettiği midede dilatasyon ve ender olarak prepilorik ve pilorik bölgede daralmanın eşlik ettiği obstruksiyon görülebilir. Mide duvarında diffüz kalınlaşma veya amiloid kitle, ince bağırsak grafilerinde valvula conniventeslerde

keskin sınırlı kalınlaşma, bağırsakta dilatasyon ve nodüler lezyonlar görülebilir. Kolon grafilerinde özellikle sigmoid kolon ve rektumda dolun defektleri, iskemiye bağlı ülserasyon, daralma ve rijidite görülebilir (53).

Dalak tutulumu ile ilişkili tek bulgu splenomegalidir. Spontan rüptür meydana gelebilir.

Karaciğer tutulumu diffüz infiltrasyon şeklindedir ve buna bağlı karaciğer attenuasyonunda BT'de azalma ve hepatomegali görülür. Karaciğer fonksiyon bozukluğu nadirdir ancak kötü prognostik göstergedir. Safra kesesi duvarında kalınlaşma görülebilir.

İntrensek kaslarda amiloid infiltrasyonuna bağlı makroglossi görülebilir (54).

2.9.1.2. Kardiyopulmoner sistem

Göğüste kalp en sık tutulan organdır (54). Kardiyak amiloidozun en sık ortaya çıktığı klinik tablo, restriktif kardiyomiyopatidir. Miyokardın amiloidoz infiltrasyonuna maruz kalması sonucunda, ventrikül kompliansı azalır ve konstriktif perikarditle karışabilen bir klinik tablo ortaya çıkar. Kardiyak amiloidozda sıklıkla görülen ikinci klinik tablo, sistolik disfonksiyona bağlı ortaya çıkan konjestif kalp yetersizliğidir (55).

Pulmoner amiloidoz, sistemik amiloidozun bir parçası olabilir. Primer amiloidoz (AL) idiopatik veya plazma hücre diskrazileriyle birlikte bulunabilir. Sekonder amiloidoz (AA) ise kronik inflamasyonun görüldüğü durumlarda (bronşektazi, tüberküloz, kronik infeksiyonlar, kollajen vasküler hastalıklar) ortaya çıkabilir.

Hereditör amiloidoz veya senil sistemik amiloidoz transtretin birikimine bağlı nadir görülen bir formdur. Her üç sistemik amiloidoz türünde de akciğer tutulumu olabilmekle birlikte, bunlar içerisinde tutulum en sık olarak primer amiloidozda (AL) görülmektedir. Primer amiloidozda klinik olarak akciğer tutulumu hastaların %10-

20'sinde bulunmaktadır. Akciğer tutulumu sistemik hastalığın bir parçası olabilir veya lokalize akciğer amiloidozu olarak görülebilir.

Lokalize AL amiloidozda üç farklı pulmoner hastalık formu saptanır:

1. Nodüler opasiteler,
2. Diffüz opasiteler,
3. Trakeobronşial tutulum.

Sistemik AL hastalığında ise 5 farklı pulmoner hastalık formu bildirilmiştir:

1. diffüz interstisyel (alveoler-septal), 2.noduler, 3. intratorasik ve ekstratorasik adenopati, 4. plevral ve 5. diyafragmada amiloid birikimi (56).

2.9.1.3. Genitoüriner Sistem

Patolojik spesmenlerde renal tutulum oldukça siktir. Buna rağmen renal fonksiyon bozukluğu nadirdir. Fokal lezyonlar nadirdir ve kalsifiye olabilir, kalisiyel kalkülü taklit edebilir. Amiloidoz, US'de böbrek boyutları ve ekojenite artışının nadir nedenlerinden biridir. Son dönem böbrek hastalığına End-stage renal hastalığa progresyon görülebilir (54).

2.9.1.4. Kas-İskelet Sistemi

Muskuler infiltrasyon; hipertrofi, kronik ağrı ve güçsüzlük sebebidir. Sinoviyal kalınlaşma, kartilaj erozyonu diğer bulgulardır (54).

2.10. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

2.10.1. Doppler Fizik Prensipleri

Hareketli bir ses kaynağından yayılan sesin, dinleyicinin pozisyonuna göre sesin frekansında meydana getirdikleri değişiklikleri ilk defa 1842 yılında Avusturya'lı fizikçi Christian Doppler keşfederek ortaya koymuştur. Doppler, hareket eden enerji kaynaklarının algılayıcı sisteme doğru hareket ederken ürettikleri

enerjinin frekansında bir artma, algılayıcı sistemden uzaklaşırken frekansta bir azalma olduğunu tespit etmiştir. Ses frekansının harekete bağlı olarak gösterdiği bu değişime **Doppler kayması (Doppler şifti) (Df)** adı verilmektedir.

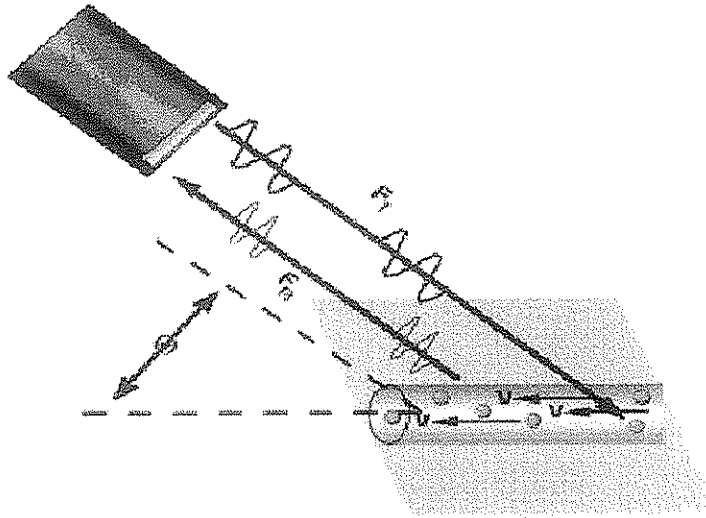
$Df =$ Ölçülen Doppler etkisi (Doppler şifti)

$F =$ Gönderilen frekans

$V =$ Kan akım hızı

$Q =$ Ses demetinin akım demetine göre açısı (insonasyon açısı)

$C =$ Sesin ortam içerisindeki hızı



$$Df = 2FV \cos Q / C$$

Burada dikkati çeken en önemli parametre Q sembolü ile ifade edilen Doppler açısıdır ve Doppler frekansını ciddi manada etkilemektedir. Ultrasonografik dalga incelenecek damara dik açı ile gelirse, formüldeki eşitlik gereği 90° 'nin kosinüsü 0 olacağından teorik olarak Doppler şifti frekansı elde edilmeyecektir. Bu nedenle Doppler incelemelerinde kullanılacak en uygun insonasyon açısı değerleri 30° - 60° arasında değişmektedir (57).

2.10.2. Doppler Cihaz Tipleri

Günümüzde klinik uygulamalarda; sürekli dalga Doppler (Continue Wave Doppler =CW Doppler), kesik dalga Doppler (Pulse Wave Doppler = PW Doppler), Renkli Doppler (Color Doppler) olmak üzere 3 değişik Doppler tekniği yaygın olarak kullanılmaktadır (58).

2.10.2.1. Sürekli Dalga (Continous Wave) Doppler :

Başlık içinde biri sürekli ses dalgası yayan, diğeri ise yansıyan ekoları saptayan, birbirine komşu yerleştirilmiş iki kristal vardır. Bu, Doppler verilerini değerlendiren en kolay yöntemdir. Dezavantajı, ses dalgaları kesintisiz olduğu için aksiyel çözünürlüğünün olmayışdır. Frekans değişikliği ses olarak verilir. CW Doppler, frekans kaymalarına çok duyarlı olmasına rağmen bu kaymaya sebep olan yapıyı lokalize edemez. Aynı ses semeti içerisinde aksi yönde hareketli farklı yankı kaynakları Doppler şiftinin netliğini bozar (57).

2.10.2.2. Spektral (Pulsed Wave) Doppler :

Ses demeti puls şeklinde gönderilir, Doppler bilgileri kısa bir zaman aralığı içinde örneklenir. Faz değişikliğinden hareketin yönünü, frekans değişikliğinden de hareketin hızı hesaplanır. Pratikte B-mod görüntüleme ile entegre edilerek kullanılır ve dupleks Doppler adını alır. Doppler analizi yapılacak bölgenin lokalizasyonu, boyutu ve gönderilen ses demetinin açısı B-mod görüntü üzerinde işaretlenir. Seçilen alandan dönen ekolardan çıkarılan ses frekans farkı monitörde B-mod görüntünün yanında hız / zaman (cm/sn) ya da frekans / zaman (kHz/sn) grafiği şeklinde gerçek zamanlı olarak izlenebilir. Pratikte hız / zaman grafiği seçilir. Doppler spektrumunda zaman, saniyelere bölünmüş horizontal çizgi üzerinde, frekans ya da hız ise cm/sn olarak y eksenini üzerinde gösterilir. Kan akımının yönü, horizontal çizginin alt ve üst tarafları ile belirlenir. Akım içindeki hız dağılımı spektrumun genişliğini belirler. Monitörde ayrıca pik sistolik hız, ortalama hız gibi birçok sayısal değer de görülebilir (57,59,60).

2.10.2.3. Renkli Doppler Ultrasonografi :

Radyoloji uygulamalarında en sık kullanılan Doppler ultrason yöntemi renkli Doppler ultrasonografidir (RDUS).

Renkli akım görüntüleme sistemlerinde, Doppler ölçümlerinden elde edilen akım bilgileri, görüntünün kendisinin bir özelliği olarak gösterilir. Renkli Doppler US'de her piksel için akım hızının belirlenmesi özel bir sinyal işlem sistemi sayesinde gerçekleşmektedir. Bir tarama çizgisi boyunca var olan ortalama Doppler kayması frekansları ve lokalizasyonları otokorelasyon dedektörleri aracılığı ile hesaplanmaktadır. Sabit ya da yavaş hareket eden hedefler B-mod görüntünün temelini oluşturur. Sinyal fazı, hareketin varlığı ve yönü hakkında bilgi sağlar. Eko sinyal frekansındaki değişiklikler hedefin hızı ile ilgilidir. Kırmızı kan hücrelerinden geri yansıyan sinyaller transdusere doğru ve transduserden uzağa olan hareketlerinin fonksiyonu olarak renklendirilir. Rengin saturasyon derecesi hareketli kırmızı kürelerin hızlarını göstermede kullanılır.

Renkli Doppler US akım hakkında kalitatif bilgi verir. Bu nedenle klinik uygulamalarda akımın değerlendirilmesinde ve stenozun değerlendirilmesinde mutlaka spektral analiz ile birlikte kullanılmalıdır (61). Görüntüde izlenen renk akımın yönünü yansıtır. Transduserden uzaklaşan akımlar mavi, yaklaşan akımlar kırmızı ile kodlanır. Renk ne kadar parlaksa akımın hızı o kadar yüksektir. Dupleks incelemenin spektral analizinde spektral genişleme olarak görülen türbülans akım, RDUS'de renk karmaşası olarak izlenir (57). Hıza göre uzaysal bilgilerin gösterilmesi, damar duvarında ateroskleroz plağı, travma ya da diğer hastalıkların neden olduğu stenoz ve düzensizlikler için ipucu sağlayan, küçük lokalize türbülans akım alanlarını göstermek için idealdir. Damar içindeki akım tüm noktalarda izlenir ve dupleks cihazda atlanılabilen stenotik jet ve fokal türbülans alanları gösterilir. Damar lümeni içinde akımın oluşturduğu kontrast, konvansiyonel görüntülerde görülmeyen küçük damarların görülmesine olanak verir ve duvar düzensizliğinin görünebilirliğini artırır (61).

2.10.3. İnceleme Parametreleri

2.10.3.1. Frekans Seçimi

Doppler eşitliğinden, Doppler etkisinin prob frekansı ile doğru orantılı olduğu görülmektedir. Bu nedenle yavaş hızlı akımların saptanmasında yüksek frekanslı problemlerin kullanılması akıma duyarlılığı arttırmaktadır. Buna karşılık yüksek frekanslarda penetrasyonun hızla azalarak derin yapıların incelenemeyeceği ve 'aliasing'e neden olacağı da frekans seçiminde göz önünde bulundurulması gereken özelliklerdendir. Ultrason dalgasının dokudaki zayıflaması frekansla artmaktadır.

Doppler incelemesinin yapılacağı doku kalınlığına bağlı olarak, kandan frekansa bağımlı saçılma ve zayıflama arasındaki uyum, kullanılacak frekansı belirleyecektir. Bu nedenle, periferik damar incelemeleri 5 veya 7 MHz' de uygulanırken, derin yerleşimli damarların incelemeleri daha düşük frekanslarda 2-3 MHz' de yapılmaktadır. Daha yüzeysel ve doku alanının küçük olduğu periferik sirkülasyonda 10 MHz ve üstü frekanslar kullanılmaktadır (62,63).

2.10.3.2. Örnekleme Aralığı

Örnek volüm olarak ifade edilen parametre, akım açısından kontrol edilecek doku volümünü işaret etmektedir (57).

2.10.3.3. Örnekleme Hızı (Pulse Repetition Frequency = PRF)

Birim zaman içerisinde gönderilen puls sayısıdır. Vücuda gönderilen pulsün bir sonraki puls gönderilmeden proba geri dönmesi gerekmektedir. Bazı aygıtlarda uygulayıcı tarafından değiştirilebilen PRF, diğerlerinde örnekleme aralığının derinliğine göre otomatik olarak ayarlanır. Bütün puls Doppler sistemleri, bir pulstan diğerine faz değişikliklerini çıkartarak kandan gelen ultrason ekolarının Doppler kaymasını hesaplar.

Shannen örnekleme teorisine göre, doğru bir ölçüm için örnekleme hızı saptanacak Doppler kaymasının en az iki katı olması gerektiği belirtilmektedir.

Başka bir deyişle belli bir PRF de saptanabilecek Doppler kaymasının maksimum frekansı PRF/2 olacaktır. Bu değere **Nyquist frekansı** adı verilir. Nyquist frekansı şu formülle hesaplanmaktadır:

$$V_{\max} = C (\text{PRF}) / 4 F_0 \text{ Cos}Q.$$

Formülde de görüldüğü gibi sesin dokudaki hızı (c) sabit olduğundan, ölçülebilecek maksimum Doppler frekansını arttırabilmek için PRF'i ve inceleme açısını arttırmak ve de düşük frekanslı prob kullanmak gerekmektedir. Nyquist limitini aşan Doppler kayması hızlarında 'aliasing' görülür (64,65).

2.10.3.4 Duvar Filtreleri

Doppler incelemelerinde, büyük ve yansıtıcı özellikleri belirgin olan ve yavaş hareket eden yapılar, yüksek amplitüdü, düşük frekanslı Doppler kayması oluşturur.

Doppler aygıtlarında duvar filtresi adı verilen, yüksek frekansları geçiren düşük frekansları azaltan ayarlanabilir bir devre bulunmaktadır. Bunlar genelde 50-1600 Hz arasında değişen değerlerdir. Kandan gelen Doppler bilgilerinin kaybına yol açılmaması için bu filtrelerin doğru kullanılması gerekmektedir. Abdominal uygulamalarda 50-100 Hz'lik filtreler yeterli olmaktadır (64,65).

2.10.3.5. Çerçeve Hızı

Renkli Dopplerde görüntü oluşturma hızıdır. Çalışan alanın (pencerenin) büyümesi daha çok veriye gereksinim doğuracağından çerçeve hızını düşürür. Abdominal uygulamalarda akım karakteristiği önemli olduğundan çerçeve hızı arttırılmamalıdır (64,65) .

2.10.3.6. Spektral Analiz

Eritrositler her zaman aynı hızda hareket etmediklerinden değişik frekans şifti oluştururlar. Tüm eritrositlerin değişik hızdaki hareketi proba kompleks bir sinyal olarak ulaşır. Spektral analiz; bu kompleks sinyalin, basit frekans elementlerine ayrılması işlemidir. Bu işlem bir bilgisayar aracılığı ile yapılmaktadır. Kullanılan

aygıtta 'Fast Fourier Transform Analyzer' (FFT) denilmektedir. FFT aygıtları, değişik frekanstaki Doppler sinyalinin zaman fonksiyonu olarak, bir grafik şeklinde gösterilmesini sağlar (64,65).

2.10.4. Akımın Değerlendirilmesi

Doppler ultrasonografi, vasküler sistemin incelenmesinde temel yöntemdir. Elde edilen akım bilgileri kalitatif veya kantitatifdir. Akımdaki değişiklikleri göreceli olarak değerlendirmek amacıyla yapılan ölçümler ise yarı kantitatif akım bilgileri verir. Doppler ultrasonografi ile elde edilen akım bilgileri şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

I- Kalitatif olarak

- o Akımın varlığı ve yönü
- o Akımın karakteristiği

II- Kantitatif olarak

- o Akımın hızı
- o Akımın volümü

III- Yarı kantitatif olarak

- o A / B Oranı

A = En yüksek sistolik hız

B = En düşük diyastolik hız

- o Pulsatif İndeks (PI)
- o Rezistif İndeks (RI)

Akımın varlığı, yönü ve hızının saptanması, Doppler ultrasonografinin temel işlevidir. Akım volümü, damarın bir kesitinden değişik hızlarda akan kanın tümünü temsil eder (57, 64).

Akım volümü: Akım (cm³/sn) = ortalama hız (cm/sn) X kesit yüzeyi (cm²/sn)

2.10.5. Spektrumun Yorumlanması

Akım karakteristiği arter ve venlerde farklı olduğu gibi her organ ve sisteme giden damarlarda da değişiktir. Grafik spektrumda ve renkli Doppler görüntülerde farklı görünüm veren başlıca 3 tür arteriyel akım karakteristiği vardır (64).

2.10.5.1. Plug Akım

Aorta ve büyük damarlar içerisindeki düzgün akım şeklidir. Grafik spektrumda plug akım, ince bir bant ve bunun altında kalan boşluktan ibarettir. Bu boşluğa 'spektral pencere' denir. Renkli Dopplerde ise renk, damar lümenini uniform bir şekilde doldurur (57, 64).

2.10.5.2. Laminar Akım

Beş milimetre ve daha küçük çaplı damarlarda görülen normal akım şeklidir. Bu tür akımlarda lümen ortasındaki akım hızlı, duvara yakın perifer bölgedeki akım ise sürtünme etkisi nedeniyle yavaştır. Laminar akım grafiğinde bant genişliği, plug akımdan daha kalındır ve pencere daralmakla birlikte açıktır. Renkli Dopplerde laminar akımın merkezi periferden daha açık tonlarda görülür (57,64).

2.10.5.3. Türbülans Akım

Renkli Dopplerde türbülans, her iki rengin karışımı ile karakterizedir (57,64). Hız dağılımının çok geniş olduğu ve hatta ters akımların bulunduğu akım şeklidir. Damarlarda akan kanın türbülans akıma dönüşüm ölçümü olarak Reynold sayısı (Re) adı verilen bir kriter kullanılmaktadır. Re sayısı, akım hızı, damar çapı ve viskozite ile doğru, viskozite ile ters orantılı olarak değişmektedir. Türbülans akım, damarlarda

kontür ve çap değişikliği oluşturan aterosklerotik patolojilerde izlenmektedir. Türbülant akımın grafik karakteristiği, bandın belirgin şekilde genişlemesine bağlı olarak pencerenin ortadan kalkması şeklinde izlenmektedir

2.10.6. İndeksler

Doppler spektrumunda, akımın önemli özelliklerini ölçmede kullanılan bazı parametreler mevcuttur. Doppler spektrumundan hesaplanan bu indeksler, damar lümenindeki kan akımına karşı direnci ortaya koymada ve organ perfüzyonunun değerlendirilmesinde önemli bilgiler vermektedir (65).

Klinik uygulamada üç önemli indeks kullanılmaktadır. Bu indeksler oldukça yüzeysel olmakla birlikte patolojik akımın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

$$1-A/B = \text{en yüksek sistolik hız (A) / en düşük diyastolik hız (B)}.$$

Genellikle umbilikal kord ve uteroplesantal akımın değerlendirilmesinde, özellikle intrauterin gelişme geriliklerini değerlendirmede kullanılmaktadır. Bu arterler küçük olduğundan ve açı düzeltilmesi doğru yapılamadığından, açıdan bağımsız A/B oranı en doğru değeri verir.

$$2-P\dot{I}=(\text{en yüksek sistolik hız} - \text{en düşük diyastolik hız}) / \text{ortalama hız}$$

Hız değerleri dikkate alındığında daha duyarlı gibi görülür; ancak ortalama hızın elde edilme yöntemi konusunda tartışmalar ve zorluklar olduğundan kullanımı yaygın değildir. Pulsatif indeks değeri, özellikle damar hastalıklarında önemli bir parametredir

$$3-R\dot{I}=(\text{en yüksek sistolik hız} - \text{en düşük diyastolik hız}) / \text{en yüksek sistolik hız}$$

Renal kan akımının ve renal damar direncinin gösterilmesinde hızlı, non-invasif ve kullanışlı bir indekstir. Dopplerin direnci hesap etmesindeki temel; diyastolik hızdaki azalmanın, sistolik hıza oranının artan damar direnci ile birlikte gösterilmesidir. RI değeri ise payda hiçbir zaman sıfır olmayacağından daha duyarlı

kabul edilir ve özellikle renal transplantların incelenmesinde ve alt üriner bölge obstrüksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Yüksek Rİ değerleri, perfüzyonda azalmayı ve damar direncindeki artışı göstermektedir (67).

Bu indeksleri ateroskleroz, bradikardi, hipotansiyon, renal ven trombozu, vasküler kompartmanda oluşan medikal renal patolojiler, akut renal obstrüksiyon, pyelonefrit yükseltirken, taşikardi, periferel arteriyovenöz fistül ise düşürmektedir (66).

Rİ değeri böbreklere komşu bir kitlenin oluşturduğu basınç ya da ultrasonu uygulayan hekimin proba uyguladığı basınç nedeniyle sekonder olarak yükselbilmektedir. Hipertansiyon da Rİ değerinin yükselmesine neden olan bir diğer etkidir (68).

2.10.7. Artefaktlar

2.10.7.1 Aliasing

Örnekleme hızının, ölçülecek Doppler kaymasının 2 katından az olduğu durumda akımların hatalı olarak ters yönde algılanması olan aliasing, filmlerde hızlı giden bir arabanın tekerleğinin geriye dönüyormuş gibi algılanmasına benzer bir sonuç doğurur (57).

2.10.7.2 ‘Mirror’ imaj artefaktı

Yüksek uygulanma açılarında, özellikle düşük sinyal/ses oranlarında, zayıf Doppler sinyallerini saptamak amacıyla yüksek ‘receiver gain (Doppler kazancı)’ kullanıldığında gözlenir. Doppler spektrumunun her iki tarafında benzer hız eğrileri şeklinde görülür. Renkli Doppler görüntüleme geniş uygulama açılarında damar duvarına paralel olmayan akımlar sorun yaratır. Bu akımlar yan yana komşu kırmızı ve mavi bölgeler veya kırmızı mavi renkleri ile izlenen renk karmaşası şeklinde izlenir. Sektör proba ses demeti ve deri yüzeyi arasındaki açı merkezde yüksektir, uçlara doğru azalır. Deri yüzeyine paralel seyreden bir damar sektör proba

incelendiğinde, bir uçta mavi diğer uçta kırmızı ve merkezde karışık kırmızı mavi renkte izlenir. Bu durumda akım yönünü saptamak güçtür (64).

2.10.7.3 Derinlik İkilemi

Eğer PRF gereğinden daha yüksekse, derin dokulardan gelen sinyaller bir sonraki pulsun gönderilmesinden sonra proba ulaşır. Geç dönen bu sinyalleri ikinci pulsun ekosuymuş gibi algılayan sistem, sinyalleri çok daha yüzeysel konumda lokalize eder ve akımın olmadığı bir alanda akım görüntüsü ortaya çıkar. Düşük frekanslı problemlerle yüksek PRF ve yüksek Doppler kazançları kullanılmasıyla izlenen artefaktır (64).

2.10.7.4 B-Mode Benzeri Ayna Görüntüsü Artefaktı

İki güçlü yansıtıcı yüzey arasında ses dalgasının yansımaları, bu iki yapı arasındaki alanın arkadaki yansıtıcının altında ayna görüntüsü şeklinde oluşmasına neden olur (64).

2.10.7.5 'Color-overwrite' Artefaktı

Akıma duyarlılığın artırıldığı şartlarda ortaya çıkar. Hastanın hareketi veya solunum hareketlerinin yumuşak dokuda oluşturduğu frekans şifti çok yavaş akımın frekans şiftine yakın değerlerde olabilir. Aygıt bu göreceli küçük frekans şiftlerini ya gri-skala ya da renkli olarak yazmak zorundadır. Yumuşak dokudan dönen ekoların amplitüdü akımdan dönenlerden çok yüksek olduğundan aygıt, kodlama seçiminde eko amplitüdünü kullanır. Yüksek amplitüdü ekolar gri ve tonlarındaki renklerle kodlanırken, hipoeoik veya anekoik alanlardan gelen ekolar düşük amplitüdü olacağından renkli olarak kodlanacaktır (64).

2.10.8. Doppler US'nin endikasyonları ve kullanım alanları

1-Arteriyel perfüzyonun değerlendirilmesi,

2-Venöz trombus araştırılması,

3-Akım yönünün saptanması,

4-Spektral Doppler analizleri ile akım hızı ve şeklinde değişiklik oluşturan patolojilerin saptanması,

5-Doku karakterizasyonunun yapılması,

6-Akım volümünün ölçülmesi,

7-Tümör vaskülarizasyonunun ortaya konması,

8- Vasküler yataktaki direncin tespit edilmesi (57).

2.11. ÇOCUKLARDA BÖBREK VASKÜLER YAPILARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN YERİ

Duplex Doppler sonografi, renal ve intrarenal kan damarlarında yüksek kalitede non-invaziv akım gösterilmesine ve birçok böbrek hastalığı için önem arzeden akım parametrelerinin ölçülmesine olanak sağlar (69).

Doppler bulguları, renal arter stenozu, renal ven trombozu, böbrek biyopsisi sonrası gelişen komplikasyonlar, akut ve kronik böbrek inflamasyonunda böbrek kan akımının değerlendirilmesi, obstrüktif ve non-obstrüktif toplayıcı sistem dilatasyonunun ayırımının yapılması, birçok parankimal renal hastalıkta renal vasküler rezistansın değerlendirilmesinde yardımcıdır. Doppler ayrıca benign ve malign renal kitlelerin vaskülarizasyonunun değerlendirilmesinde de faydalıdır (70).

Normal şartlarda renal arteriyel sistemde kan akımı diğer parankimal organlarda olduğu gibi düşük dirençli olup süreklilik gösterir (73). Bunun nedeni yaşamsal organlarda kan akımının devamlılığının olması gerekliliğidir. Dolayısı ile böbrek arterlerinde sistolodiyastolik oran, RI ve PI değerleri nispeten düşüktür (74).

Böbrek hastalıklarında anormal renal Doppler bulgularını tanımlamak için, RI, PI ve akselerasyon zamanı gibi intrarenal arteriyel Doppler parametrelerinin

normal range aralığı belirlenmelidir. Rİ, sistol ve diyastol arasında basınç farklılığına sebep olan hastalıklar gibi birçok faktörden etkilenmesine rağmen, arteriyel direnç hakkında bilgi sağlayan en önemli parametrelerden biridir. Teorik olarak Rİ ve Pİ değerleri vasküler rezistansı yansıtır. Pİ, ortalama hızı içerdiğinden akımı Rİ'den daha iyi gösterebilir. Pİ, böbrek allogreftlerinin akut rejeksiyonu ve akut tübüler nekroz hastalıklarında yararlıdır. Akselerasyon zamanı, renal arter stenozunun tespitinde, akut renal yetmezlikte ve transplant rejeksiyonunda faydalıdır (70).

Renal arteriyel dolaşımında, periferde doğru gidildikçe arteriyel akım hızları, akım direnci ve Doppler indeksleri (sistolodiyastolik oran, Rİ, Pİ) azalır. Bu nedenle birden fazla intrarenal damarın örneklenip, bulunan değerlerin ortalamalarının hesabı, ya da birbiri ile kıyaslanması amaçlanıyorsa, hepsinin aynı düzeyden (hepsi segmental ya da interlober arter olmalı) örneklenmesine dikkat edilmelidir (74).

Doppler dalga formları kortikomedüller bileşke düzeyinde arkuat arterlerden ya da medüller piramisler komşuluğunda medüller piramislerden yapılmalıdır.

Renal arter Rİ değerleri 1 yaşın üzerinde önemli derecede değişiklik gösterir. Preterm infantlarda normalde Rİ değerleri 0.9 gibi yüksek değerlerde ölçülebilir. Yenidoğanlarda ve 1 yaşından küçük infantlarda Rİ: 0.6-0.8, 1 yaşından büyük çocuklarda ise Rİ:0.5-0.7 değerleri arasındadır (71).

Yaş ve renal vasküler rezistans arasındaki ilişkiyi incelemek ve normal pediatrik popülasyonda renal arter rezistif indeksi (Rİ), pulsatile indeksi (Pİ) ve sistolik/diyastolik oranını (S/D oranı) datalarının oluşturmak amacıyla Ghi-Jen Lin ve arkadaşları bir çalışma yapmışlar. Çalışmada, yaşları yenidoğan ile 13 yaş arasında değişen 252 normal çocuk (total 449 böbrek) popülasyonu kullanılmıştır. Böbreklerin normalitesine karar verildikten sonra, renkli akım haritalama ile renal arterlerin segmental dalları gösterilmiş ve pulsed Doppler ile akım- hız dalga formları elde edilerek S/D oranı, Pİ ve Rİ değerleri hesaplanmıştır. Normal çocuklarda yaş bağımlı renal arter Rİ, Pİ ve S/D oranı değerleri multipl regresyon analizi ile teyid edilmiştir. Renal vasküler rezistans doğumdan sonra devamlı olarak sapma göstermiş ve 102-130. aylarda stabilize hale gelmiştir (Tablo 3) (72).

Tablo 3. Değişik yaş gruplarında normal çocuklarda spektral analiz

Yaş	Çocuk	S/D oranı	PI	RI
0-3	25	3.22 (2.45-3.99)	1.22 (1.91-1.52)	0.69 (0.59-0.79)
4-6	12	3.19 (2.42-3.95)	1.21 (0.90-1.51)	0.68 (0.59-0.78)
7-9	12	3.16 (2.39-3.93)	1.20 (0.89-1.50)	0.68 (0.58-0.78)
10-12	4	3.13 (2.37-3.90)	1.19 (0.88-1.49)	0.68 (0.58-0.77)
13-18	10	3.10 (2.33-3.86)	1.17 (0.87-1.47)	0.67 (0.57-0.77)
19-24	6	3.05 (2.28-3.81)	1.15 (0.85-1.46)	0.67 (0.57-0.76)
25-36	26	2.98 (2.22-3.75)	1.13 (0.83-1.43)	0.66 (0.56-0.76)
37-48	47	2.90 (2.14-3.67)	1.10 (0.80-1.40)	0.65 (0.55-0.75)
49-60	53	2.83 (2.07-3.60)	1.08 (0.78-1.38)	0.64 (0.54-0.74)
61-72	49	2.77 (2.02-3.54)	1.06 (0.76-1.36)	0.63 (0.54-0.72)
73-84	51	2.73 (1.96-3.49)	1.05 (0.74-1.35)	0.63 (0.53-0.72)
85-96	41	2.69 (1.92-3.45)	1.04 (0.74-1.34)	0.62 (0.52-0.72)
97-108	37	2.66 (1.90-3.42)	1.04 (0.74-1.34)	0.62 (0.52-0.72)
109-120	31	2.64 (1.88-3.40)	1.04 (0.73-1.34)	0.62 (0.52-0.72)
121-132	24	2.63 (1.87-3.40)	1.05 (0.74-1.35)	0.62 (0.52-0.72)
133-144	25	2.64 (1.87-3.40)	1.06 (0.74-1.36)	0.62 (0.52-0.72)
145-156	18	2.65 (1.88-3.42)	1.08 (0.76-1.38)	0.62 (0.52-0.72)

Bude ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, 4 yaşına kadar renal parenkimal arter RI değerleri azalmış, 4 yaşından sonra ise erişkin formu renal RI değerlerine ulaşmıştır ancak renal arter RI değerlerindeki yaş bağımlı değişiklikler istatistiksel analizlerle gösterilmemiştir (75).

Vade ve arkadaşları, renal vasküler Rİ değerlerinde hayatın 1. yılında herhangi bir değişiklik olmadığını, 1 ile 10 yaş arasında giderek azaldığını ve 10 ile 18 yaşları arasında stabil olarak kaldığını istatistiksel analizlerle göstermiştir (76)

Yaş bağımlı renal vasküler Rİ değerleri aktif renin düzeyleri ile ilişkilidir. İnsanlarda aktif renin düzeyleri doğumda yüksektir ve yaşla birlikte azalır. 4-8 yaşlarında aktif renin düzeyleri erişkin düzeylerini hafifçe geçer (77).

Renal vasküler rezistansta yaş ile birlikte olan sapma, doğumdan sonra insan böbreğinin maturasyon sürecini yansıtmaktadır. Bu renal vasküler rezistansta azalma, doğumdan sonra glomerüler filtrasyon oranının artışına kısmen katkıda bulunmaktadır. İnsanlarda glomeruler filtrasyon oranı doğumdan iki haftaya kadar iki katına çıkar. 2. ayda GFR oranı, erişkin düzeyinin yarısından çoğuna ulaşır. Hayatın 2. yılında ise matürite oluşur. Nefrogenez ve renal vasküler rezistansın sürekli azalmasına bağlı artmış renal kan akımı, doğumdan sonra glomeruler filtrasyon oranının artışına önemli katkıda bulunmaktadır (78).

III.MATERYAL-METOD

III.1. Olgular:

Çalışma grubu; Temmuz 2008-Eylül 2008 tarihleri arasında yaş ortalaması 12 ± 3 olan 23 erkek 20 kız olmak üzere toplam 43 hasta çocuk ve yaş ortalaması 11 ± 2 olan 8 erkek 12 kız olmak üzere toplam 20 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu ile gerçekleştirildi. Hasta çocuk grubu hastanemiz çocuk polikliniğinde Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış olup düzenli aralıklarla izlenmekte olan çocuklardan oluşturuldu.

Hasta grubundaki çocukların yaşları, cinsiyetleri, kilo ve boyları ile Ailevi Akdeniz Ateşi tanı süreleri ve karın ağrısı nedeni ile herhangi bir tanı alıp bu tanı nedeni ile cerrahi operasyon geçirip geçirmediği sorgulandı. Ayrıca bu çocukların AAA skorları ve moleküler yöntemlerle belirlenmiş olan mutasyon tipleri ile spot idrarda protein, kreatinin değerleri dosyalarından tesbit edildi. Spot idrarda protein değerleri kreatinin değerlerine oranlandı. Kontrol grubundaki çocukların ise yaşları, cinsiyetleri, kilo ve boyları sorgulandı.

III.2. Renkli Dupleks Doppler US

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Radyoloji kliniğinde renkli Dupleks Doppler US cihazı ile (Logic 9, GE Medical Systems, Milwaukee USA) konveks 2–5 Mhz transduser kullanılarak her iki böbreğin üst pol, orta kesim ve alt pollerinden ve her iki ana renal arter orta kesimlerinden ölçümler alınıp Rİ, Pİ değerleri tesbit edildi.

Renkli dupleks Doppler analiz ölçümleri, kortikomedüller bileşke düzeyindeki arkuat arterler düzeyinden yapıldı Her bir böbrek için üst pol, orta kesim ve alt polden en az 3 ölçüm yapıldı ve bu ölçümlerin ortalamaları alındı. Ardışık en az 3-5 benzer görünümde dalga formları elde edildiğinde herhangi bir dalga formundan ölçüm alındı.

Tüm ölçümler aynı radyolog tarafından ve hasta açken yapıldı. Bu şekilde işlemin subjektivitesi minimal düzeye indirilmeye çalışıldı.

III.3. İstatistiksel değerlendirme

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD), nitel değişkenler yüzde veya oran olarak ifade edildi. İki grup arasında sürekli değişkenler “Student’s t” veya “Mann-Whitney U” testi ile nitel değişkenler ise kıkare (chi-square) testi ile karşılaştırıldı. Nitel değişkenler karşılaştırılırken çapraz tablolarda (2x2) beklenen değerlerin 5’ ten küçük olduğu durumlarda Fisher’in kesin kıkare testi (Fisher’s Exact Test) kullanıldı. Protein/kreatinin oranı ile spektral Doppler ultrasonografik parameterler arasındaki korealasyon “Pearson” korelasyon katsayısı hesaplanarak araştırıldı (Pearson's correlation coefficient). Tüm istatistiksel analizlerde hesaplanan p değeri < 0.05 ise fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) istatistiksel analiz programı (Version 11: SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı.

IV. BULGULAR

IV.I. Hasta çocuk grubunun genel özellikleri

RDDUS incelemesi yapılan 43 olgunun yaş ortalaması 12 ± 3 bulundu. Bu olguların %54'ü erkekti. %23'ünde cerrahi operasyon (appendektomi) öyküsü mevcuttu. Belirlenen AAA skor yüzdeleri; grade 1 %47, grade II %50, grade III %3 idi. Olguların %10'unda splenomegali saptandı. Spot idrarda bakılan protein miktarı 216 ± 257 , kreatinin miktarı 103 ± 60 ve protein/kreatinin oranı 2.25 ± 1.47 olarak tespit edildi.

Tablo 4. Hasta Grubunun Genel Özellikleri

	N=43
Yaş (yıl)	12 ± 3
Erkek (n, %)	23 (%54)
Boy (cm)	1.42 ± 0.16
Kilo (kg)	35 ± 12
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	17.1 ± 2.5
Tanı süresi (yıl)	5 ± 4
Protein (mgr/dl)	216 ± 257
Kreatinin (mgr/l)	103 ± 60
Protein/kreatinin oranı (dl/l)	2.25 ± 1.47
Appendektomi	%23
Splenomegali	%10
AAA skoru	
Grade 1	18 (%47)
Grade 2	19 (%50)
Grade 3	1 (%3)

Grade 1:hafif, Grade 2:orta, Grade 3: ağır

IV.2. Mutasyonlar

Moleküler yöntemlerle tespit edilmiş olan mutasyonların %34'ü M694V-M694V mutasyonu, % 17.1' in M694V-M680I mutasyonu olarak saptandı. Tablo-5'de tespit edilmiş olan mutasyon tipleri ve yüzdeleri gösterildi.

Tablo 5. Hastalarda Saptanan Amiloid Mutasyon Türleri

Mutasyon türü	N (%)
M694V-M694V	14(34,1)
M680I-M680I	1(2,4)
M694V-M680I	7(17,1)
M694V-E148Q	1(2,4)
M694V-V726A	2(4,9)
M694V-R761H	1(2,4)
E148Q-P369S	2(4,9)
M680I-V726A	1(2,4)
M694V	4(9,8)
M680I	2(4,9)
E148Q	4(9,8)
R761H	2(4,9)

IV.3. Renkli Dupleks Doppler US inceleme parametreleri

Hasta grubundaki çocuklarda RDDUS incelemesi ile tespit edilen, her iki böbreğe ait intrarenal Rİ, Pİ üst pol, Rİ, Pİ orta kesim, Rİ, Pİ alt pol ile renal arterlere ait Rİ, Pİ orta kesim ortalama değerleri ve bu değerlerin standart sapmaları tablo 6'da gösterildi. Hastalarda protein/kreatinin oranı ile dupleks Doppler ultrasonografik hiçbir parametre arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($P>0.05$).

Tablo 6. Renkli Dupleks Doppler Ultrasonografik Parametreler

	Sağ Böbrek	Sol Böbrek
Üst pol intrarenal Rİ	0,59±0,06	0,58±0,06
Orta kesim intrarenal Rİ	0,58±0,05	0,57±0,05
Alt pol intrarenal Rİ	0,58±0,06	0,56±0,04
Üst pol intrarenal Pİ	0,99±0,33	0,98±0,37
Orta kesim intrarenal Pİ	0,94±0,26	0,90±0,15
Alt pol intrarenal Pİ	1,01±0,40	0,93±0,36
Renal arter Rİ	0,62±0,06	0,63±0,06
Renal arter Pİ	1,11±0,27	1,16±0,35

Rİ: rezistif indeks, Pİ: pulsallite indeksi

AAA skoru hafif, orta ve ağır olanlar arasında iki grup oluşturuldu. AAA skoru hafif olanlar 1.grup, orta ve ağır olanlar 2. grup olarak kabul edildi. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, tanı süresi, spot idrarda protein, kreatinin miktarı, protein/kreatinin oranı ve her iki böbreğin RDDUS parametreleri iki grup arasında karşılaştırıldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalığın Ağırlığına Göre RDDUS Bulguları ve Genel Özelliklerin Dağılımı.

	Hafif	Orta-Ağır	P değeri
Hasta sayısı (n)	18	19	p>0.05
Yaş (yıl)	12±4	12±3.5	p>0.05
Erkek (n,%)	9 (%50)	12 (%60)	p>0.05
Boy (cm)	1,4±0,2	1.5±0,2	p>0.05
Kilo (kg)	34±12	36±14	p>0.05
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	16,8±2,5	16,5±2,8	p>0.05
Protein(mgr/dl)	197±93	250±364	p>0.05
Kreatinin (mgr/l)	115±53	100±70	p>0.05
Protein-kreatinin oranı (dl/l)	1,9±1,2	2,4±1,7	p>0.05
Sağ böbrek R _{üst}	0,57±0,05	0,58±0,06	p>0.05
Sağ böbrek R _{orta}	0,57±0,03	0,57±0,05	p>0.05
Sağ böbrek R _{alt}	0,59±0,07	0,57±0,06	p>0.05
Sağ böbrek P _{üst}	0,90±0,14	1,07±0,50	p>0.05
Sağ böbrek P _{orta}	0,90±0,10	0,96±0,40	p>0.05
Sağ böbrek P _{alt}	1,23±0,65	0,89±0,16	p>0.05
Sol böbrek R _{üst}	0,57±0,03	0,58±0,05	p>0.05
Sol böbrek R _{orta}	0,56±0,03	0,56±0,05	p>0.05
Sol böbrek R _{alt}	0,57±0,04	0,56±0,03	p>0.05
Sol böbrek P _{üst}	0,99±0,38	1,05±0,53	p>0.05
Sol böbrek P _{orta}	0,87±0,31	0,88±0,13	p>0.05
Sol böbrek P _{alt}	0,94±0,21	1,02±0,60	p>0.05
Sağ renal arter R _I	0,64±0,08	0,62±0,06	p>0.05
Sağ renal arter P _I	1,19±0,40	1,08±0,20	p>0.05
Sol renal arter R _I	0,65±0,08	0,63±0,06	p>0.05
Sol renal arter P _I	1,21±0,54	1,16±0,23	p>0.05

Hasta çocuk grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, tanı süresi, spot idrarda protein, kreatinin miktarı, protein /kreatinin oranı ve her iki böbreğin spektral Doppler US parametreleri karşılaştırıldı. Her iki grup arasında sağ böbrek üst polünden alınan RI değerleri dışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 8). Sağ böbrek üst polünden alından RI ölçümü kontrol grubu yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

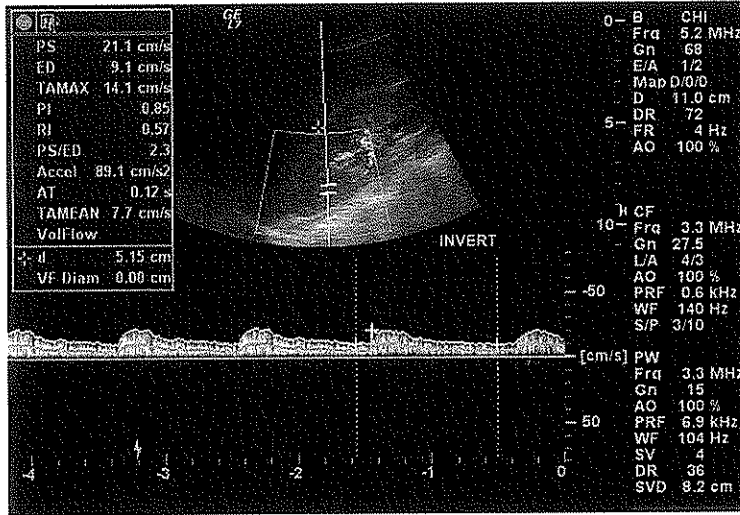
Tablo 8. Çalışma Gruplarının Genel Özellikler ve RDDUS Parametreleri Bakımından Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	P değeri
Hasta sayısı (n)	43	20	p>0.05
Yaş (yıl)	12±4	11±2	p>0.05
Erkek (n, %)	23 (%54)	8 (%40)	p>0.05
Boy (cm)	1,4±0,2	1.5±0,2	p>0.05
Kilo (kg)	35±13	36±8	p>0.05
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	16,6±2,6	17,6±2,3	p>0.05
Sağ böbrek RI _{üst}	0,58±0,06	0,63±0,06	P=0.002*
Sağ böbrek RI _{orta}	0,57±0,05	0,59±0,06	p>0.05
Sağ böbrek RI _{alt}	0,57±0,07	0,60±0,07	p>0.05
Sağ böbrek PI _{üst}	0,99±0,37	0,98±0,23	p>0.05
Sağ böbrek PI _{orta}	0,93±0,29	0,96±0,20	p>0.05
Sağ böbrek PI _{alt}	1,03±0,46	0,96±0,23	p>0.05
Sol böbrek RI _{üst}	0,58±0,05	0,59±0,07	p>0.05
Sol böbrek RI _{orta}	0,56±0,04	0,59±0,06	p>0.05
Sol böbrek RI _{alt}	0,57±0,04	0,56±0,05	p>0.05
Sol böbrek PI _{üst}	0,99±0,44	0,96±0,18	p>0.05
Sol böbrek PI _{orta}	0,88±0,11	0,96±0,21	p>0.05
Sol böbrek PI _{alt}	0,98±0,43	0,85±0,16	p>0.05
Sağ renal arter RI	0,62±0,07	0,61±0,06	p>0.05
Sağ renal arter PI	1,19±0,40	1,08±0,24	p>0.05
Sol renal arter RI	0,65±0,08	0,61±0,08	p>0.05
Sol renal arter PI	1,12±0,29	1,07±0,28	p>0.05

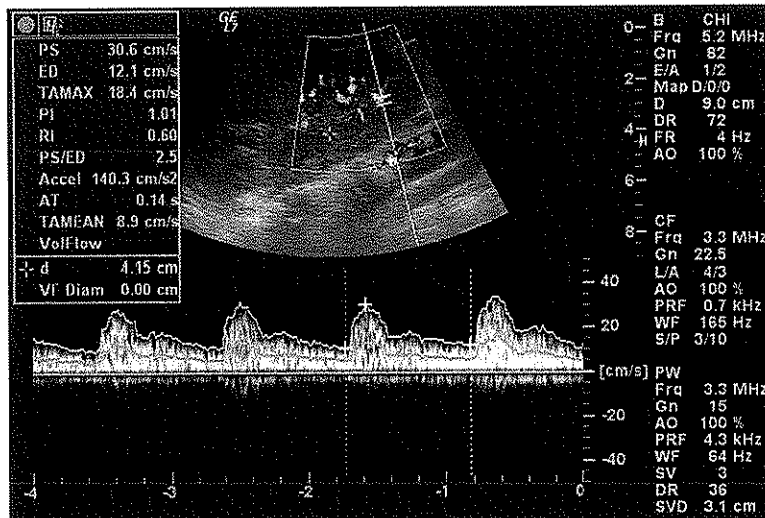
RI: rezistif indeks, PI: pulsatile indeks

OLGULARDAN ÖRNEKLER

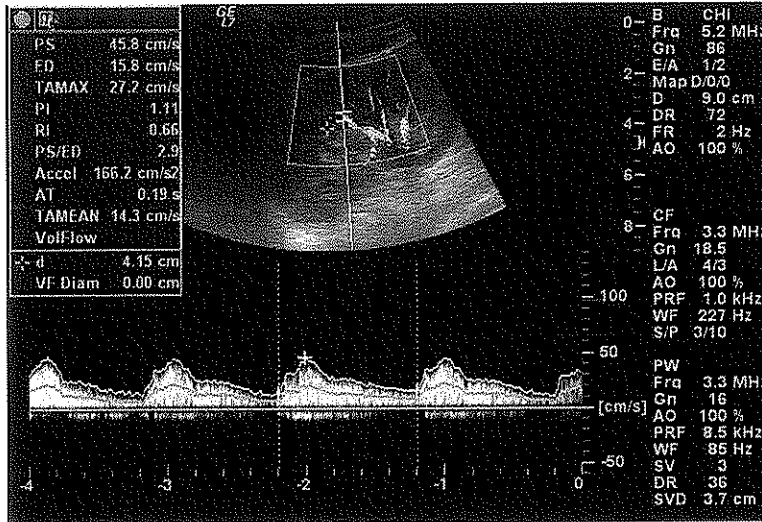
Olgu:1



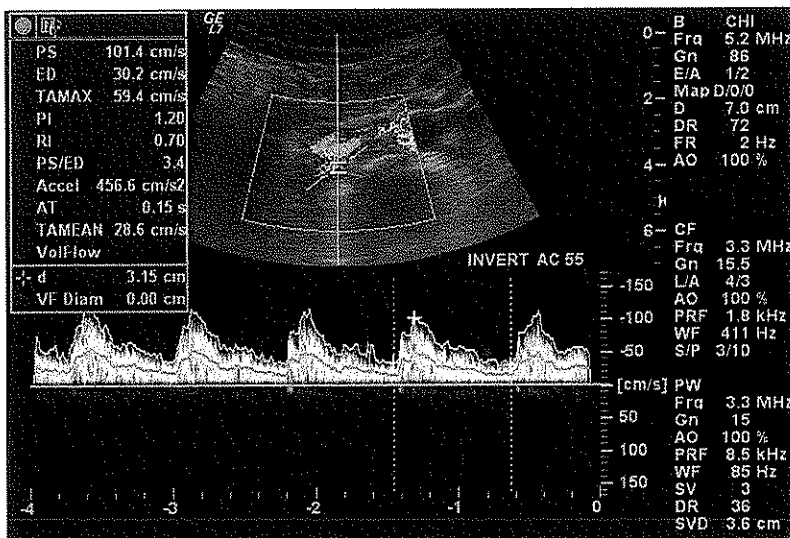
Olgu:2



Olgu:3



Olgu:4



V.TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi, herediter rekürren ateşin en sık tipidir. Hastalığın karakteristik özelliği olan inflamatuvar ataklar, bazen ağır seyretmesine rağmen, reaktif amiloidoz Ailevi Akdeniz Ateşinin en ciddi manifestasyonudur. İnflamatuvar atak ağırlığı ile amiloidoz varlığı arasında belirgin bir ilişki yoktur. Genellikle inflamatuvar atakların başlangıcından yıllar sonra amiloidoz görülmesine rağmen (fenotip 1), bazı hastalarda inflamatuvar ataklardan önce veya inflamatuvar atak gelişmeksizin amiloidoz görülebilir (fenotip 2). Günlük kolşisin tedavisi, hem atakları hem de amiloid depozisyonunu önleyebilir ancak AAA ile ilişkili amiloidoz henüz eradike edilememiştir ve hala çocuk ve erişkinlerde kronik renal yetmezlik nedenidir. İlk defa 1955 yılında tanımlanan AAA ilişkili amiloidozun gerçek prevalansı bilinmemesine rağmen kolşisinle düzenli bir şekilde takip edilen hastaların %5'inde geliştiğine inanılmaktadır. Kolşisin tedavisine rağmen ilerlemiş amiloid nefropati nedeniyle kronik hemodiyalize giren 10 yaşında bir Türk kızında tiroid ve gastrik amiloidoz geliştiği bildirilmiştir (79).

Gri skala US, proteinüri, hematüri ya da renal yetmezlikle başvuran hastalarda, böbreklerin görüntülenmesinde genellikle seçilen ilk görüntüleme modalitesidir. Ancak gri skala US, herhangi bir fonksiyonel bilgi vermez ve doğruluğu operatör bağımlıdır (80). İntrensek renal hastalıkları değerlendirmede gri skala US'nin spesifikliği düşüktür. Gri skala US'de değerlendirilen renal boyut, parenkimal kalınlık ve parenkim ekojenitesi, hastalığın kronik döneminde faydalı olabilmekle birlikte tipik olarak hastalık ayırıcı tanısında ve renal hastalık takibinde yararlı değildir (81).

Renkli Dupleks Doppler US, renal ve intrarenal arterlerde kan akımı görüntülenmesini mümkün kılmaktadır. Spektral analiz ise akım hakkında kantitatif bilgi verir. İntrensek renal arterlerin renkli dupleks Doppler sonografisi, renal ve intrarenal arterlerde akım ölçümü ve renal vasküler rezistansın non-invaziv değerlendirilmesine olanak sağlar. Doppler bulguları erişkin ve çocuklarda renal arter stenozu, renal ven trombozu, böbrek biyopsisi sonrası komplikasyonların değerlendirilmesi, akut ve kronik böbrek inflamasyonunda kan akımının değerlendirilmesi, obstrüktif ve non-

obstrüktif toplayıcı sistem dilatasyonu ayırımının yapılmasında, çeşitli parenkimal böbrek hastalıklarında renal vasküler rezistansının değerlendirilmesinde yararlıdır. Rİ ölçümleri, renal fonksiyonların normal olduğunun ön görülmesinde ya da renal fonksiyon bozukluğu progresyonunun gösterilmesinde yararlıdır (80).

Doppler çalışmaları uygulayıcı kişinin tecrübesi, US cihazının teknik kalitesi ve optimal inceleme tekniklerine bağlıdır. İntrarenal arterleri gösterebilme, optimal PRF ve duvar filtresi ayarı ile incelemeyi gerçekleştirmek için yeterli zaman, inceleme için önemlidir. Bütün bu gereksinimler, özellikle çocukluk çağında çocuklar inceleme esnasında incelemeye uyum gösteremediklerinden daha önemlidir (80).

Renal vasküler rezistans, S/D oranı, Rİ ya da Pİ gibi göstergeler ölçülerek değerlendirilebilir. Birçok çalışmada pediatrik renal vasküler rezistansın değerlendirilmesinde en sık Rİ değeri kullanılmaktadır (72). *Kohler ve arkadaşları*, renal arter stenozunun non-invaziv tanısında renal arter S/D oranını kullanmışlar (82). *Wong ve arkadaşları*, normal çocuklarda ve akut böbrek yetmezlikli hastalarda renal kan akımı paterninin değerlendirmesinde S/D oranı yerine D/S oranını kullanmışlar (83). Van de Bor ve arkadaşları, akut tübüler nekrozda ve böbrek allogreftlerinin akut rejeksiyonunda Pİ değerinin 1.5'tan yüksek olduğunu, Rİ değerinin ise akut tübüler nekrozda ve kronik rejeksiyonda 0.7'nin üzerinde olduğunu, ancak akut rejeksiyonda herhangi bir yükselme göstermediğini bulmuşlar (84). Teorik olarak S/D oranı, Pİ ve Rİ değerlerinin hepsi renal vasküler rezistansı yansıtır. *Briscoe ve arkadaşlarının* bildirdiği gibi bu değerler arasında hafif farklılıklar olabilir (85). Doppler dalga formları kortikomedüller bileşke düzeyinde arkuat arterlerden ya da medüller piramislere komşu interlober arterler düzeyinden yapılmalıdır (71).

Platt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada renal biyopsi yapılmış 41 hasta Rİ analizi ile korele edilmiş. İzole glomerüler hastalığı olan hastalarda normal Rİ değerleri (ort 0,58), vasküler veya interstisyel hastalığı olan hastalarda ise belirgin yükselmiş Rİ değerleri (ort 0,87 ve 0,75) bulunmuş (86). Ancak *Mostbeck ve arkadaşları* ile *McDermott ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmalarda benzer sonuçlar

elde edilememiştir. Ayrıca renal disfonksiyon derecesi ile Rİ değerleri arasında düşük korelasyon saptanmıştır.

Rezistif indeks RDDUS spektrumundan elde edilebilen basit bir parametredir. Bu indeks, maksimal sistolik kan akımı ile ilişkili olarak end-diyastolik kan akımı azalmasını yüzde olarak ifade eder. Böbrek kompresyonu gibi ekstresek faktörler, Valsalva manevrası boyunca nefes tutma, aşırı bradikardi, Rİ değerlerini arttırabilir (81).

RDDUS, renal biyopsinin yerini açık bir şekilde almamakla birlikte birçok çalışma, Doppler sonografinin saptanmış renal hastalık takibinde yardımcı olabileceğini önermiştir. Patriquin ve arkadaşlarının yayınladıkları bir seride, Doppler sonografinin hemolitik üremik sendromlu hastalarda klinik düzelmeden önce renal düzelmeyi öngörebileceği bildirilmiştir (87). Benzer şekilde Rİ değerlerinin, progresif sistemik sklerozlu hastalarda renal tutulum ile korele olduğu belirtilmiştir. Michigan Üniversitesi araştırmacıları çeşitli derecelerde nefriti olan 34 hastadan oluşan prospektif bir çalışmada, yükselmiş Rİ değerlerinin normal bazal fonksiyonu olan hastalarda bile kötü prognoz göstergesi olduğunu bildirmişler. Doppler sonografinin ayrıca non-obstrüktif akut renal yetmezlik ve diyabetik nefropatinin değerlendirilmesinde yararlı olduğu önerilmiştir (81).

Kolşisin, Ailevi Akdeniz Ateşine bağlı gelişen amiloidozun tedavisinde ve önlenmesinde etkili tedavi şeklidir (43). *Zemer ve arkadaşları*, 906 AAA hastasının 902'sinde devamlı kolşisin kullanılmasının amiloidozu önlediğini bildirmişlerdir. *Zemer ve arkadaşları*, başka bir çalışmada ise uzun dönem devamlı ve günlük kolşisin tedavisinin amiloidoza bağlı renal hastalığa nefrotik dönemde tanı konulsa bile böbrek hasarını azaltacağını söylemişlerdir. Kolşisin tedavisinin geriletlediği 3 nefrotik sendromlu olgu bildirmişlerdir (88). *Livneh ve arkadaşlarının bir çalışmasında*, 68 AAA hastasına amiloidotik böbrek hastalığı geliştikten sonra düzenli kolşisin tedavisi başlanmış. Bu hastaların 22'sinde renal hastalık stabil kalmış, 15'inde düzelmiş ve 31'inde kötüleşmiştir. Hastalığın kötüleşmesi, başlangıç kreatinin değerlerinin 1.5mgr/dl üzerinde oluşu ve ortalama kolşisin dozajı ile ilişkili bulunmuş fakat tedavi öncesi hastalığın şiddeti, proteinüri süresi, nefrotik sendrom

varlığı, febril atakların persistansı ya da cinsiyetle ilişkisi bulunmamıştır (89). Kolşisinin terapötik etkisi ilk prezentasyonda renal hastalık evresi, ilaç dozu ve tedavi başlandığında histopatolojik bulgular ile ilişkilidir (43).

Eski çalışmaların çoğu ve yeni çalışmaların bazıları M694V mutasyonunun renal amiloidoz gelişimi ve hastalık şiddeti ile ilişki olduğunu bildirmiştir. *Yalçınkaya ve arkadaşlarının* yaptığı bir çalışmada ortalama 40 yaşında olan ve kolşisin tedavisi almayan amiloidoz henüz gelişmemiş 20 Türk AAA hasta ile amiloidoz gelişmiş 27 Türk hasta arasında 7 mutasyon tipi (M694V, M680I, V726A, M694I, K695R, R761H, E148Q) ve klinik bulgular karşılaştırılmıştır. İki grup arasında mutasyon M694V de dahil olmak üzere mutasyon sıklığında farklılık saptanmamıştır. Amiloidoz aile öyküsü amiloidozlu olan olgularda daha yüksek bildirilmiştir (90).

Proteinürinin kardiyovasküler ve renal hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve hedef organ hasarını gösterdiği kabul edilmektedir. Özellikle idrarda artmış protein atılımının tespitinin, renal hastalığın başlangıcının saptanmasında tanı koydurucu değere sahip olduğu bilinmekte ve atılan protein miktarının ölçümünden, hastalığın sürecini ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede yararlanılmaktadır. Pratikte tarama testi olarak sıklıkla spot idrarda strip ile proteinüri saptanması kullanılmakla birlikte kantitatif değerlendirme için 24 saatlik idrar örneklerinde protein saptanması altın standart olarak kullanılmaktadır. Ancak 24 saatlik idrar örneklerinin toplanması uzun sürmesi ve hasta uyumuna bağlı olması nedeniyle sıklıkla örneklerin toplanmasında sorunlar yaşanmaktadır. Rutin uygulamada yaşanan bu problemlerden dolayı son yıllarda proteinürinin kantitatif değerlendirilmesi için alternatif bir yöntem olarak spot idrarda Protein/Kreatinin (P/K) oranı yöntemi kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda spot idrarda saptanan P/K oran yöntemi 24 saatlik idrarlarda ölçülen günlük protein kaybı için iyi bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür (91).

Bizim çalışmamızda, takip süresi ve atak şiddeti farklı AAA tanısı konulmuş çocuk hastalarda renal amiloidoz gelişiminin saptanması amacıyla RDDUS incelemesi yapıldı. Hasta grubumuza yaş aralığı 6-18 yaş olan çocuklar dahil edildi.

5 yaş altındaki çocuklar, inceleme esnasında yaşanabilecek işleme uyum problemi nedeniyle çalışmaya alınmadı. RDDUS incelemesi, ölçümlerin subjektivitesini minimize etmek için deneyimli tek bir radyolog tarafından ve aynı RDDUS cihazı ile yapıldı. İnceleme esnasında uygun PRF ve pencere ayarları kullanılarak renal ve intrarenal arteriyel yapılardan ölçümler alındı. Amiloidoz gelişimine bağlı meydana gelen renal parenkimal hastalığın değerlendirilmesinde incelediğimiz parametreler renal ve intrarenal arteriyel yapılardan elde olunan Rİ, Pİ parametreleri idi. Seçilen hastaların %34'ünde M694V-M694V mutasyonu, %17'sinde ise M694V-M680I mutasyonu bulunmaktaydı.

Albüminüri, Ailevi Akdeniz Ateşi amiloidozunda erken bir bulgu olmasından dolayı, hastalar periyodik olarak bakılan spot idrarda protein, kreatinin ve yine spot idrarda bakılan protein/kreatinin oranları ile takip edilmekteydi.

Her iki böbrekten yapılan ölçümlerle elde edilen Rİ, Pİ değerleri ile spot idrarda protein/kreatinin oranı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmayışı hastaların tanı konulduğu süreden itibaren kolşisin kullanımına bağlandı. Böylece kolşisin Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında renal amiloidozu koruyucu etkisi RDDUS ile teyid edildi.

Hasta çocuk grubu ile kontrol grubu arasında yapılan RDDUS analizi ölçümlerinde sağ böbrek üst polünden elde edilen Rİ değerinin kontrol grubu yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulunması, inceleme esnasında kompresyon gibi teknik nedenlere bağlı olabileceği şeklinde yorumlandı.

VI. SONUÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında renal amiloidoz gelişimi ortaya konulması için histopatolojik değerlendirme altın standart olmakla birlikte spot idrarda protein/kreatinin oranı ile renal RDDUS'nin renal amiloidozun gelişiminin saptanmasında yararlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte çok merkezli, geniş serili, birden fazla çalışmaya da ihtiyaç vardır.

VII. KAYNAKLAR

- 1- Fonnesu C, Cerquaglia C. ve ark. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009;16;227-233.
- 2- Erdogan Ö, Öner A. Ailevi Akdeniz Ateşi. *T.Klin Pediatri* 2002;11;160-170.
- 3- Hatem I. El-Shanti. Familial Mediterranean Fever and Renal Disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2003;14(1);378-385.
- 4- Ertekin V, Selimoğlu A. Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. *Pediatrics International* 2005; 47; 640-644.
- 5-Sayın B, Dilman Ş, Dede D. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Poliarteritis Nodosanın nadir komplikasyonu spontan perirenal hematom. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2004:Cilt 57, sayı 2.
- 6- Livneh A, Langevitz P, Zemer D ve ark. The Changing face of familial mediterranean fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1996; 612-627.
- 7- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *The Lancet* 1998; 351:659-664
- 8- Odabaş A, Çetinkaya R, Familial Mediterranean fever. *Southern Medical Journal* 2002
- 9- Goldfinger, S.E., (1972). Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med*,287: 1302.
- 10- La Regina M.N.G., Diaco M, Procopio A. ve ark. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet* 12(2):85 –6.
- 11- Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, ve ark. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*.25: 2445–2449.

- 12- Yilmaz E, Ozen S, Balci B. ve ark. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet*, 9:553–555.
- 13- International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the Roret gene family cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90:797-807.
- 14- French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics* 1997; 17:25-31.
- 15- Peynircioğlu B, Yılmaz E, Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının moleküler temeli. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37:223-229.
- 16- Gilles G. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:61-4.
- 17- Stix B, Kahne T, Stetten K ve ark. Proteolysis of AA amyloid fibril proteins by matrix metalloproteinases 1, 2 and 3. *Am J Pathol* 2001; 159:561-70.
- 18- Jonathan S, Kastner D. FMF at the millenium clinical spectrum, ancient mutations and survey of 100 American referrals to the NIH. *Medicine* 1998; 77:268-97.
- 19- Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD ve ark. The Familial Mediterranean Fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood*. 2001; 98:851-859.
- 20- Zaks N, Shinar Y, Padeh S, Lidar M. ve ark. Analysis of the three most common MEFV mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J*. 2003 Aug; 5(8):585-8.
- 21- Saatçi Ü, Özen S, ve ark. Familial Mediterranean Fever in children; report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156:819-23.

- 22- Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y ve ark. Familial Mediterranean Fever at the Millenium. *Medicine* 1998;77:268-97.
- 23- Özen S. New interest in an old disease, Familial Mediterranean Fever. *Clin. Experimental Rheum.* 1999;17:745-9.
- 24- Tunca M, Akar S, Hawkins PN. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of Familial Mediterranean Fever. *Eur J.Hum. Genet.* 2002 Dec; 10(12): 786-9.
- 25- Özel A, Demirtürk L., Yazgan Y., Familial Mediterranean Fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Dig Liver Dis.* 2000 Aug-Sep; 32(6): 504-9.
- 26- Koçak H, Çakar N, Hekimoğlu B. et al. The coexistence of Familial Mediterranean Fever and polyarteritis nodosa; report of a case. *Pediatr Nephrol* 1996;10; 631-2.
- 27- Hatemi G, Masatlıoğlu S, Gogus F. Necrotizing vasculitis associated with Familial Mediterranean Fever. *Am. J. Med.* 2004 Oct.1;117(7):516-9.
- 28 - Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, Çalışkan S. Familial Mediterranean Fever in Turkish children . In: First International Conference on Familial Mediterranean fever proceedings book, London and Tel Aviv: Freund 1997: 168-72.
- 29- Topaloğlu R, Özaltın F, Yılmaz E. E148Q is a disease causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Ann.Rheumatic Dis.* 2004 Sep. 30.
- 30- Koşan C, 2003. Ailevi Akdeniz Ateşine tanısal yaklaşım: *AÜTD* 35:1-6

- 31- Çakır M, Özgenç F, A rare cause of refractory ascites in a child: familial mediterranean fever, *Rheumatology International Clinical and Experimental Investigations*, 2009.
- 32- Sohar E, Pras M, Heler J. Genetics of familial Mediterranean fever: *Arch Intern Med* 1961;107:529-538.
- 33- Gisele E. Ishak, Nabil J. Khoury. Imaging findings of familial Mediterranean fever, 2006
- 34- Alp, H., Tan, H., Orbak, Z., Selimoğlu. Ailevi Akdeniz Ateşi Sendrom, 1998: 10(9):64-69.
- 35- Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I ve ark. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 2000. 42:791-5.
- 36- Ismajovitch B, Zemer D, Revach M ve ark. The causes of infertility in females with familial Mediterranean fever. *Fertil. Steril.* 1973; 24: 844-847
- 37- Ehrenfeld M, Brezinski A, Levy M ve ark. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicines therapy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 94: 1186-1191.
- 38- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks ve ark. Criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2000;40:1879-1885.
- 39- Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group *Medicine Baltimore* 1994;73:133-144.
- 40- McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:806-817.

- 41- Padeh S, Brezniak N, Zemer D ve ark. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. J Pediatr. 1999;135:98-101.
- 42- Chajek T, Fainaru M. Behcet's disease. Report of 41 cases and a review of the literature. Medicine Baltimore. 1975;54:179-196.
- 43- Öner A, Erdoğan Ö, Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. Pediatr Nephrol 2003;18:521-526
- 44- Tuğlular S, Yalçınkaya F, A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis case in Turkey. Nephrol Dial Transplant 2002;17:2003-2005.
- 45- Kamiloğlu R, Gürsel Kurtaiş. Amiloidoz, Romatizma, cilt:18, sayı:1, 2003.
- 46- Şikar Aktürk A, Renal amiloidoz ve periorbital ekimoz, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008.
- 47- Hawkins PN. Diagnosis and treatment of amyloidosis. Ann Rheum Dis 1997;56:631-3.
- 48- Sarsık B, Doğanavsargil B, Beta-2 mikroglobulin amiloidozu. Ege Journal of Medicine/ Ege Tıp Dergisi 48(2) :139-143, 2009.
- 49- Balal M, Paydaş S, Transthyretin amyloidosis and hipopotasemia: A case report Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006.
- 50- Melikoğlu M, Özdoğan H, Korkmaz C ve ark. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever . Ann Rheum Dis 2000;59:910-3.
- 51- Şimşek B, Bayazıt A ve ark. Renal amyloidosis in a child with sickle cell anemia. Pediatr Nephrol 2006;21:877-879.
- 52- Narter F, Yavrucu S, Ailevi Akdeniz Ateşine sekonder altı amiloidoz olgusu. Türk Pediatri arşivi 2002 37:224-227.

- 53- Köksal A, Ertuğrul İ, Systemic amyloidosis and the gastrointestinal system: Report of 4 cases: Akademik Gastroenteoloji Dergisi. 2006; 5 (1): 60-64.
- 54- Christos S. Amyloidosis: Review and CT manifestations, Radiographics 2004; 24:405-16
- 55- Göldeli Ö, Akdeniz B. Cardiac Amyloidosis Involving the Pericardium: A Case Report
- 56- Kaya A. Case Report of Systemic Amyloidosis with Lung Involvement. Tur Toraks Der 2008;9:181-4.
- 57- Oyar O, Gülsoy U. Tıbbi görüntüleme Fiziği. SDÜ Tıp Fakültesi
- 58- Kibar M. (2002). Köpeklerde Atrioventriküler Kapakların Doppler Ekokardiografik Muayeneleri. Ankara Ü. Veteriner Fakültesi, Cerrahi A.B.D. Ankara, Doktora Tezi,s.: 15-30.
- 59- Özer H. Ultrasonografide fizik prensipler. Ultrasonografi Seminerleri 1. Ultrasonografi Derneği, Syllabus, 23-25, 1986.
- 60- Taylor KJW, Holland S. Doppler US Part 1. Basic Principles, Instrumentation and Pitfalls. Radiology 174;297-307, 1990.
- 61- Pinkey N. A review of the Concepts of Ultrasound Physics and Instrumentation. Sonacor, Inc: 20, 1997.
- 62- Eroğlu A. Oftalmolojide Renkli Doppler Görüntüleme Uygulamaları. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, s: 1-13. 1994.
- 63- Sağın F. Renal Parenkimal Hastalıklarda İntrarenal Arterial Doppler Ultrasonografi. SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Radyoloji Kliniği/İstanbul, Uzmanlık Tezi s: 10-23. 1995.

- 64- Tuncel, E., Adapınar B. 5. Ulusal Ultrasonografi Kongresi; Doppler Ultrasonografi Kurs Kitabı 17-20 Aralık 1995-Uludağ s:1-15; 41-57.
- 65- Aytaç S. Doppler Tekniği, 17. Türk Radyoloji Kongresi Kitabı 27-31 Ekim, 2000: 5-21.
- 66- Özbek, S. Nativ Renal Renkli Doppler Ultrasonografi, 5. Ulusal Ultrasonografi Kongresi Doppler Ultrasonografi Kurs Özet Kitabı, 17-20 Aralık, 2000:37-47.
- 67- Eroğlu, A. Oftalmolojide Renkli Doppler Görüntüleme Uygulamaları. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. 1994 s: 113.
- 68- Pozniak, A.M., Kelch, F. ve ark. Extraneous Factors Affecting Resistive Index. Invest. Radiol., Vol: 23 s: 899-904.
- 69- Sığırcı A., Hallaç A., Renal Interlobar Artery Parameters with Duplex Doppler Sonography and Correlations with Age, Plasma Renin and Aldosterone Levels in Healthy Children. AJR 2006;186:828-832.
- 70- Kuzmic C., Brkljacic B. Doppler sonographic renal resistance index in healthy children.Eur. Radiol.10,1644-1648 (200).
- 71- Chavhan G., Parra D., Normal Doppler Spectral Waveforms of Major Pediatric Vessels: Specific Patterns.Radiographics 2008;28:691-706.
- 72- Ghi-jen Lin, Tsang-wee Cher, Renal vascular resistance in normal children- a color Doppler study. Pediatr Nephrol (1997) 11:182-185.
- 73- Zubarev AV. Ultrasound of Renal Vessels. Eur. Radiol 2001;11: 1902- 1915.
- 74- Killi R, Özbek SS. Abdomende Doppler Ultrasonografi. Bölüm IV, Böbrek, s. 143-195. İzmir Güven Kitabevi, birinci baskı, İzmir, 2004.
- 75- Bude RO, Dipietro MA, Platt JF et al. Age dependency of the renal resistive index in healthy children. Radiology 184:469-473

- 76- Vade A, Subbaiah P et al Renal resistive indices in children J Ultrasound Med 12:655-658
- 77- Fiselier T, Derkx F et al (1984) The basal levels of active and inactive plasma renin concentration in infancy and childhood Clin Sci 67:383-387
- 78- Corey HE, Spitzer A (1992) Renal blood flow and glomerular filtration rate during development. Edelmann CM(ed) Pediatric kidney disease, 2nd edn, vol1pp56-57
- 79- Grateau, Gilles. The relation between familial Mediterranean fever and amyloidosis: Volume 12(1), January 2000, pp 61-64.
- 80- Quaia E. Bertolotto M. Renal parenchymal diseases: Is characterization feasible with ultrasound?: Eur Radiol (2002) 12:2006-2020.
- 81- Tublin M., Bude R. The Resistive Index in Renal Doppler Sonography: Where do we stand. AJR:180, April 2003.
- 82- Kohler TR, Zierler RE. ve arkadaşları. Noninvazive diagnosis of renal artery stenosis by ultrasonic duplex scanning. J Vasc Surg 4:450-456.
- 83- Wong SN, Lo RNS. Renal blood flow pattern by noninvasive Doppler ultrasound in normal children and acute renal failure patients. J Ultrasound Med 8:135-141.
- 84- Van de Bor M, Van Bel F. Renal blood flow velocity in preterm infants with severe respiratory distress syndrome. J Pediatr 117:785-788.
- 85- Briscoe DM, Hoffer FA ve arkadaşları. Duplex Doppler examination of renal allografts in children: correlation between renal blood flow and clinical findings. Pediatr Radio 23:365-368.
- 86- Platt JF, Rubin JM. Acute renal obstruction:evaluation with intrarenal duplex Doppler and conventional US. Radiology 186:685-688.

87- Patriquin H, O'Regan S ve arkadaşları. Hemolytic-uremic syndrome: intrarenal arterial Doppler patterns as a useful guide to therapy. *Radiology* 1989;172:625-628.

88- Zemer D, Livneh A. Reversal of the nephritic syndrome by colchicines in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 116:426.

89- Livneh A, Zemer D, ve arkadaşları. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 37:1804-1811.

90- Yalçınkaya F, Tekin M. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *QJ Med* 2000; 93:681-684.

91- Şentürk B, Üstüner F ve arkadaşları. Böbrek hastalarında proteinüri göstergesi olarak spot idrar örneklerinde protein/ kreatinin oranı. *Klinik Biyokimya Derg* 2008; 6(2): 59-63.