



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA

SOLUNUM FONKSİYON TESTİ VE DEĞERLENDİRMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ünal PALTACI

Adana, 2016



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA
SOLUNUM FONKSİYON TESTİ VE DEĞERLENDİRMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ünal PALTACI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Aytül NOYAN

Adana, 2016

TEŞEKKÜR

İnsani ve hekim sorumluluğunun, disiplinin ve dürüstlüğün mutlak olması gerektiğini öğreten, her fırsatta bizi okumaya teşvik eden, bize olan güvenini her zaman hissettirerek daha az stresli bir ortamda çalışmamızı sağlayan çok değerli tez hocam sayın Prof. Dr. Aytül Noyan'a,

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden çokça faydalandığım, zor hastalıklar karşısında cesur olmamızı sağlayan, sakin ve sabırlı düşünmeyi, yeri geldiğinde basit düşünmemiz gerektiğini öğreten değerli hocam, bilim insanı sayın Prof. Dr. Faik Sarıalioğlu'na,

Bize her zaman arkadaş gibi yaklaşan, eleştirilerinden faydalandığım değerli hocalarıma,

Ağabey, abla gibi çalıştığımız, klinik anlamda onlardan çok şey öğrendiğim başta Uzm. Dr. Murat Özkale ve Yasemin Özkale olmak üzere tüm uzman ağabey ve ablalarıma,

Pediyatri'nin keyfini ve zorluklarını birlikte yaşadığımız, uyum içerisinde çalıştığımız, onlarla çalışmaktan büyük keyif aldığım çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Tezin oluşmasında katkılarını esirgemeyen biyoistatistik uzmanı sayın Çağla Sarıtürk'e,

Tüm hemşire arkadaşlarım, hastabakıcı, santral, sekreter, bakım onarıma kadar tüm personel arkadaşlarıma,

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi gibi dinamik, disiplinli, çalışkan bir kompleksin oluşmasını sağlayan ve bu vesileyle bu kurumda asistanlık yapma şansını yakalamamızı sağlayan sayın merkez müdürümüz Yard. Doç. Dr. Turgut Noyan'a,

Hayatımdaki en büyük destekçim, en büyük yardımcım, en zor günlerimizi pozitif bakış açısıyla her zaman en kolaya indirgeyen biricik eşim Özlem'e, zamanlarımdan çaldığım, hayatımızın en büyük anlamı, kapıda her zaman sevincinden zıplayarak beni karşılayan dünyalar güzeli kızım Defne'm ve çığıllıklar atarak karşılayan ailemizin en küçük bireyi kızım Deniz'ime,

Çok teşekkür ederim.

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), ataklar halinde gelen ateş ve ona eşlik eden periton, plevra, sinovyum ve nadiren de perikardın inflamasyonu ile karakterize, otozomal resesif geçişli, kronik otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA, sıklıkla Akdeniz çevresinde yaşayan Türk, Arap, Ermeni ve Yahudi toplumlarında görülür.

AAA'da atak esnasında plevranın inflamasyonu, karın ağrısı ve artritten sonra üçüncü sıklıkta görülen bir bulgudur. Akciğer tutulumunun uzun dönemde sekelleri ile ilgili yeterli literatür bilgisi bulunmamaktadır. Ailevi Akdeniz Ateşinde ataksız dönemde inflamasyonun devam ettiği ile ilgili yayınlar bulunmaktadır. Bu çalışmada, AAA tanısı olan çocuklarda kronik inflamasyonun bir sonucu olarak, ataksız dönemde pulmoner etkilenme olup olmadığını solunum fonksiyon testi ile değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi polikliniğinde AAA tanısıyla takip edilen 5-18 yaş arası 72 çocuk ile Genel Pediatri polikliniğine başvuran, bilinen kronik hastalığı ve solunum problemi olmayan, fiziksel, mental ve ruhsal açıdan solunum fonksiyon testi yapmasına engel olabilecek herhangi bir durumu olmayan, 5-18 yaş arası kontrole gelmiş 69 sağlıklı çocuk alındı.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, boy ve vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Hasta grubunun ortalama FEV1 değeri $104,2\pm 16$ (72-159), FVC değeri $101\pm 14,7$ (70-159), FEV1/FVC değeri $88,7\pm 7,2$ (72-100), TLC değeri $111,9\pm 22,2$ (79-198), DLCO değeri $108,5\pm 32,6$ (45-187), DLCO/VA değeri $99\pm 31,1$ (55-161) olarak saptandı. Kontrol grubunun ise FEV1 değeri $101\pm 11,6$ (81-138), FVC değeri $93,9\pm 9,7$ (79-127), FEV1/FVC değeri $91,6\pm 6,4$ (77-100), TLC değeri $105,4\pm 14,7$ (82-155), DLCO değeri $104,5\pm 30,2$ (49-187), DLCO/VA değeri $96,3\pm 23,3$ (48-159) olarak saptandı.

Çalışmamızda AAA hastalarında spirometri ile elde edilen solunum fonksiyon testi ölçümlerinde anlamlı bir obstrüktif veya restriktif bozukluk saptamadık.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı, kronik pulmoner etkilenme, solunum fonksiyon testi.

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive hereditary disorder, characterized by remittent fever accompanied by peritoneal, pleural, synovial, and rarely pericardial inflammation. Familial Mediterranean Fever is a chronic autoinflammatory disease often seen in Turkish, Arabic, Armenian and Jewish communities living around the Mediterranean.

The inflammation of the pleura during FMF attacks is the third most common manifestation after abdominal pain and arthritis. However, there are not enough information in literature about the long-term sequelae of lung involvement. In related publications, it is stated that inflammation is still present in the attack-free period of FMF. In this study, our objective is to evaluate the pulmonary respiratory function of children diagnosed with FMF and how it is affected by chronic inflammation in the attack-free period.

For this study, we studied 72 children, between 5-18 years of age, who were followed with the diagnosis of FMF at Başkent University Adana Teaching and Research Center, Department of Pediatric Nephrology. As a control group, we evaluated 69 healthy children of the same age group with no known chronic diseases, respiratory problems or mental aspects that may interfere with the respiratory function test.

There was no statistically significant difference in terms of age, height, weight and BMI ($p>0.05$) between patient and control groups.

The mean FEV1 values of 104.2 ± 16 patients (72-159), FVC was 101 ± 14.7 (70-159), FEV1 / FVC was $88,7 \pm 7,2$ (72-100), TLC value of 111.9 ± 22.2 (79-198), DLCO of 108.5 ± 32.6 (45 -187), DLCO / VA value of 99 ± 31.1 (55-161), respectively. FEV1 101 ± 11.6 for the control group (81-138), FVC of 93.9 ± 9.7 (79-127), FEV1 / FVC $91,6 \pm 6,4$ (77-100), TLC value of 105.4 ± 14.7 (82-155), DLCO of 104.5 ± 30.2 (49-247), DLCO / VA values of 96.3 ± 23.3 (48-159), respectively.

In our study, there we no statistically significant impairment in obstructive or restrictive pulmonary function test measurements in patients with FMF.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, chronic pulmonary involvement, pulmonary function test.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Tarihçe.....	3
2.1.4. Genetik.....	3
2.1.5. Etyopatogenez.....	4
2.1.5.1. Genotip-Fenotip İlişkisi.....	5
2.1.6. Klinik.....	7
2.1.6.1. Prodrom Fazı.....	7
2.1.6.2. Ateş.....	7
2.1.6.3. GİS Semptomları.....	8
2.1.6.4. Eklem Bulguları.....	8
2.1.6.5. Plevra Tutulumu.....	9
2.1.6.6. Perikardit.....	9
2.1.6.7. Amiloidoz.....	10
2.1.6.8. Cilt bulguları.....	10
2.1.6.9. Vaskülit.....	10
2.1.6.10. Kas Bulguları.....	11
2.1.6.11. Hepatomegali, Splenomegali.....	11
2.1.7. Atipik Klinik Prezantasyonlar ve Nadir Görülen Klinik Durumlar.....	12
2.1.7.1. Tekrarlayan Monoartrit.....	12

2.1.7.2. Plörit	12
2.1.7.3. Rekürren Perikardit.....	13
2.1.7.4. Rekürren Ürtiker	13
2.1.7.5. Menenjit.....	13
2.1.8. Başka Hastalıklarda MEFV Gen Mutasyonu	14
2.1.8.1. Behçet Hastalığı.....	14
2.1.8.2. İnflamatuar Barsak Hastalığı	14
2.1.8.3. Romatoid Artrit.....	14
2.1.8.4. Multipl Skleroz	15
2.1.9. Tanı.....	15
2.1.9.1. Laboratuvar Testleri.....	17
2.1.9.2. Genetik Tanı	18
2.1.9.3. AAA'da Hastalık Ciddiyetinin Değerlendirilmesi.....	18
2.1.10. Ayırıcı Tanı	19
2.1.10.1. Rekürren Ateş	19
2.1.10.2. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Lenfadenopati Sendromu	20
2.1.10.3. Piyojenik Steril Artrit, Piyoderma Gangrenosum ve Akne Sendromu	20
2.1.10.4. Hiperimmunglobulin D ve Periyodik Ateş Sendromu.....	20
2.1.10.5. TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom	20
2.1.10.6. Muckle-Wells Sendromu	21
2.1.10.7. Blau Sendromu	21
2.1.10.8. Amiloidozis	21
2.1.10.9. Karın Ağrısı	22
2.1.10.10. Artralji.....	22
2.1.10.11. Plöretik Ağrı	22
2.1.11. Tedavi.....	22
2.1.11.1. Klinik Bulguların Tedavisi	22
2.1.11.2. Klinik Bulgulardan Korunma	23
2.1.11.3. Sekonder Komplikasyonlardan Korunma.....	24
2.1.11.4. Yeni Tedaviler	24
2.1.11.5. Risk Altındaki Akrabaların Değerlendirilmesi.....	24
2.2. Solunum Fonksiyon Testleri.....	25

2.2.1. Tarihçe	25
2.2.2. Difüzyon Kapasitesi	27
2.2.3. Solunum Fizyolojisi.....	27
2.2.4. Solunum Mekanığı	28
2.2.5. Ventilasyon.....	28
2.2.6. Perfüzyon.....	28
2.2.7. Ventilasyon – Perfüzyon İlişkileri.....	29
2.2.8. Solunum Fonksiyon Testleri ve Sınıflandırması	29
2.2.9. Akciğer Volümleri.....	33
2.2.10. Solunum Fonksiyon Testi Endikasyonları.....	33
2.2.10.1. Spirometre.....	33
2.2.10.2. Spirometre Endikasyonları.....	34
2.2.10.3. Volümler	34
2.2.10.4. Difüzyon Kapasitesi	35
2.2.11. Solunum Fonksiyon Testleri Rölatif Kontrendikasyonları.....	36
2.2.12. Solunum Fonksiyon Testleri Komplikasyonları.....	36
3. MATERYAL ve METOD.....	37
3.1. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR.....	61

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

- AAA : Ailevi Akdeniz Ateşi
- Anti-CCP : Anti Cyclic Citrullinated Peptide
- ASC : Apoptosis-associated Speck Like Protein With a CARD
- CAPS : Cryopyrin İlişkili Periyodik Sendrom
- CARD : Caspase Recruitment Domain
- CPUE : Capacite Pulmonaire Utilisable a L'effort
- CRP : C-reaktif Protein
- DLCO : Karbon Monoksit Diffüzyon Kapasitesi
- ENA : Ekstrakte Edilebilir Nükleer Antijen Antikorları
- ERV : Ekspiratuvar Rezerv Volüm
- ESH : Eritrosit Sedimantasyon Hızı
- FCAS : Familial Cold Autoinflamatuvar Disease
- FET : Zorlu Soluk Verme Süresi
- FEV 1 : Zorlu Ekspirasyon Volümü
- FVC : Fonksiyonel Vital Kapasite
- HIDS : Hiper İmmünglobulin D Sendromu
- HSP : Henoch Schonlein Purpurası
- IL : İnterlökin
- IRV : Inspiratuvar Rezerv Volüm
- MBC : Maksimum Solunum Kapasitesi
- MEFV : Mediterranean Fever
- MPV : Mean Platelet Volümü

MVV	: Maksimal İstemli Ventilasyon
MWS	: Muckle-Wells Sendromu
NF- κ B	: Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of Activated B Cells
NSAID	: Nonstreoid Antiinflamatuvar İlaç
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PAPA	: Piyojenik Steril Artrit, Piyoderma Gangrenosum ve Akne
PEF	: Tepe Akım Hızı
PFAPA	: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Servikal Adenit
PyD	: Pyrin Domain
RF	: Romatoid Faktör
RV	: Rezidüel Volüm
SAA	: Serum Amyloid- associated Protein
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SS	: Standart Sapma
SoJIA	: Sistemik Başlangıçlı Juvenil İdiyopatik Artriti
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör- alfa
TRAPS	: TNF İlişkili Periyodik Sendrom
V/Q	: Ventilasyon Perfüzyon Oranı
VA	: Alveolar Volüm
VC	: Vital Kapasite
VEMS	: Volume Ekspiratoire Maximum Seconde

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil 2.1. MEFV Geninin Yapısı ve Mutasyonların Gen Üzerindeki Dağılımı	4
Şekil 2.2. Pirin Proteini ile ASC Arasındaki İlişkinin Şematik Olarak Gösterimi.....	5
Resim 2.1. AAA'da Erizipel Benzeri Eritem.....	10
Şekil 2.3. Özen ve Arkadaşlarının Tedavi Algoritması	23
Şekil 4.1. Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Atak Esnasında ve Atak Dışı Dönemdeki ESH Dağılımı	43
Şekil 4.2. Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Atak Esnasında ve Atak Dışı Dönemdeki CRP Dağılımı	44
Şekil 4.3. Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Atak Esnasında ve Atak Dışı Dönemdeki Fibrinojen Dağılımı	45
Şekil 4.4. Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Atak Dışı Dönemdeki SAA Dağılımı	46
Şekil 4.5. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait FVC Dağılımı	48
Şekil 4.6. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait TLC Dağılımı	49
Şekil 4.7. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait FEV1/FVC Dağılımı.....	49
Şekil 4.8. Heterozigot ve Kontrol Grubuna Ait FVC Dağılımı	51

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	AAA'da Tel Hashomer Tanı Kriterleri.....	15
Tablo 2.2.	Livneh ve Arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri.....	16
Tablo 2.3.	Pras Hastalık Şiddet Skorlaması	19
Tablo 2.4.	DLCO Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 2.5.	Akciğerde Volüm ve Kapasiteler	33
Tablo 4. 1.	Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı	39
Tablo 4.2.	Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Özellikler.....	39
Tablo 4.3.	Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	40
Tablo 4.4.	Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Demografik Özellikleri	40
Tablo 4.5.	Hasta Grubuna Ait MEFV Gen Mutasyonu Sonuçları	41
Tablo 4.6.	Hasta Grubuna Ait Atak Esnasında ve Atak Dışı Dönemdeki Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 4.7.	Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Atak Esnasında ve Atak Dışı Dönemdeki Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 4.8.	Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Atak Esnasında ve Atak Dışı Dönemde Bakılan Akut Faz Reaktanlarının Kendi İçinde Karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.9.	Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Spirometrik Ölçüm Değerleri	48
Tablo 4.10.	Homozigot Mutasyona Sahip Hastaların Spirometrik Ölçümlerinin Yaş, Boy ve Vücut Ağırlığı Açısından Benzer Özelliklere Sahip Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması	50
Tablo 4.11.	Heterozigot Mutasyona Sahip Hastaların Spirometrik Ölçümlerinin Yaş, Boy ve Vücut Ağırlığı Açısından Benzer Özelliklere Sahip Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması	51
Tablo 4.12.	Birleşik Heterozigot Mutasyona Sahip Hastaların Spirometrik Ölçümlerinin Yaş, Boy ve Vücut Ağırlığı Açısından Benzer Özelliklere Sahip Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), ataklar halinde gelen ateş ve ona eşlik eden periton, plevra, sinovyum ve nadiren de perikardın inflamasyonu ile karakterize, otozomal resesif geçişli, kronik otoinflamatuvar bir hastalıktır (1). Ailevi Akdeniz Ateşi, sıklıkla Akdeniz çevresinde yaşayan Türk, Arap, Ermeni ve Yahudi toplumlarında görülür (2). Hastalığa ait semptomlar genellikle 5-15 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Tekrarlayan ve kendini sınırlayabilen bir hastalık olması en önemli karakteristik özelliğidir. Tedavi edilmediğinde, devam eden inflamasyona bağlı olarak erken ve uzun dönem komplikasyonlar ve sekonder amiloidoz gelişebilmektedir. Sekonder amiloidoz ciddi morbidite ve hatta ölüme yol açan en önemli komplikasyondur (3). Hastalıktan sorumlu gen 1997 yılında tanımlanan, MEFV (MEditerranean FeVer) adı verilen, 10 ekzon, 3505 nükleotid, 785 aminoasitten oluşan ve pyrin adlı proteini kodlayan bir gendir (4). Günümüzde bu gen üzerinde 200'ün üzerinde mutasyon saptanmıştır (5). En sık görülen mutasyonlar M694V, M680I, M694I ve V726A mutasyonlarıdır (6). Türk AAA hastalarında en sık görülen mutasyonlar ise M694V ve M680I olarak bildirilmiştir (7).

Ailevi Akdeniz Ateşi, ateş ve karın ağrısı ataklarıyla seyreden, kronik otoinflamatuvar bir hastalıktır. Atak esnasında plevranın inflamasyonu, karın ağrısı ve artritten sonra üçüncü sıklıkta görülen bulgudur (1). Akciğer tutulumunun uzun dönemde sekelleri ile ilgili yeterli literatür bilgisi bulunmamaktadır. Ailevi akdeniz ateşinde ataksız dönemde inflamasyonun devam ettiği ile ilgili yayınlar bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı AAA tanısı olan çocuklarda kronik inflamasyonun bir sonucu olarak pulmoner etkilenme olup olmadığını solunum fonksiyon testi ile değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1 Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), sıklıkla Akdeniz çevresinde yaşayan Türk, Arap, Ermeni ve Yahudi toplumlarında görülen, tekrarlayan ataklarla seyreden, ateş ve ona eşlik eden periton, plevra, sinovyum ve nadiren de perikardın inflamasyonu ile karakterize, otozomal resesif geçişli, kronik otoinflamatuvar bir hastalıktır (1,2,7). Herediter periyodik ateş sendromlarının en sık görülen ve en iyi tanımlanmış olanıdır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi özellikle Akdeniz çevresinde yaşayan Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap toplumlarında görülmektedir. Hastalık dünya çapında, 1/150 ile 1/10.000 prevalansıyla en sık Türkiye’de görülür (8,9). İkinci sıklıkta etkilediği etnik grup Ermenilerdir. Ermenistan’da yapılan çalışmalarda prevalans 1/500 (10), Sefarad Yahudileri’nde yapılan çalışmalarda ise AAA prevalansı 1/250 ile 1/1000 arasında bildirilmiştir. Askenazi Yahudileri’ndeki sıklığın 1/73.000 olduğu (11), İsrail’de yapılan çalışmalarda AAA insidansının etnik gruplar arasında değişkenlik gösterdiği (Askenazi –nonaskenazi) iddia edilmiş fakat ortalama olarak 1/1000 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (12). Ailevi Akdeniz Ateşi’nin Araplar arasındaki prevalansıyla ilgili kesin bir bilgi yoktur. Bu hastalık ayrıca diğer ülkelerde de tanımlanmıştır. Yunanistan, Kıbrıs ve İtalya gibi ülkelerde yapılan güncel çalışmalar hastalığın sanıldığından daha sık olduğunu göstermektedir. Brezilya’da yapılan, herediter periyodik ateş sendromu olan 102 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada da 17 hastada şüpheli AAA olduğu ve 3 hastada her iki alelde mutasyon saptandığı bildirilmiştir (13). Ortadoğu ve orta Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda 19 yaş altı bireylerde AAA insidansı 2/1.000.000 saptanmış olup, Japonya’da 2009’da ülke genelinde yapılan bir çalışmada klinik AAA vakaları araştırılmış, katılan merkezlerde ortalama 170 AAA vakası belirlenmiştir (14,15).

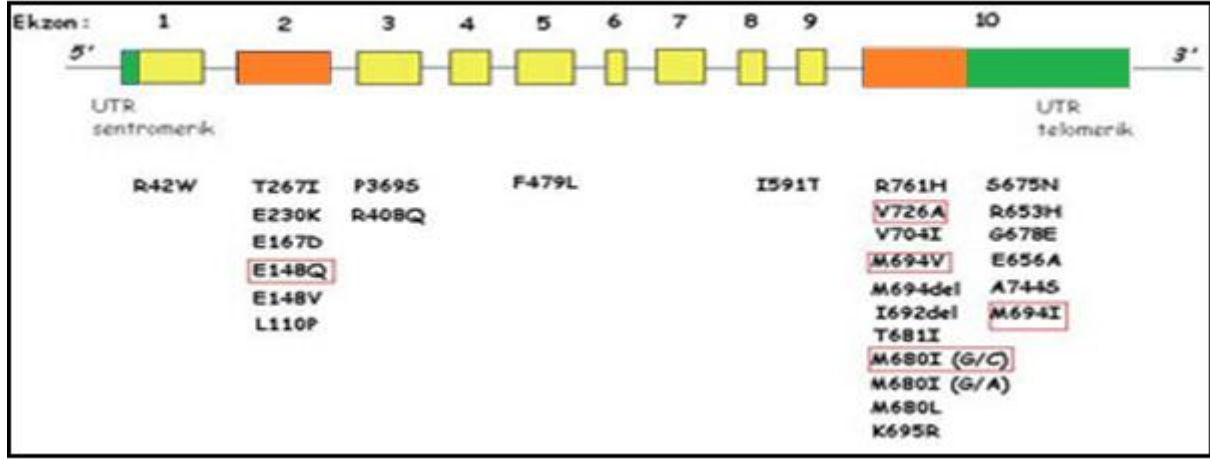
2.1.3. Tarihçe

Ailevi Akdeniz Ateşi ilk olarak 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından, tekrarlayan ateş ve karın ağrısı şikayetiyle gelen bir kız çocuğunda rapor edilmiştir (16). Hastalık olarak ilk tanım, New York'ta bir allerji uzmanı olan Siegal tarafından benzer şikayetleri olan Yahudi hastalarının sunulduğu "Benign Paroksizmal Peritonit" başlığı adı altında bir olgu sunumu olarak bildirilmiştir (17). Periyodik ateş tanımı 1948 yılında Reimann tarafından, AAA hastalığı tanımı ise ilk olarak Sohar ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve aynı yazarlar 1961 yılında hastalığın otozomal resesif geçişli olduğunu bildirmişlerdir (18,19). Türkiye'de ise ilk FMF hastası "Garip Bir Karın Ağrısı Sendromu" adı ile 1946 yılında Abrevaya Marmaralı tarafından tanımlanmıştır (20). Hastalık daha önceleri ölümcül olarak nitelendirilirken 1972 yılında kolşisinin kullanımıyla AAA'da yeni bir dönem başlamıştır (21) 1992 yılında AAA ile ilişkili bozukluğun 16. Kromozomda olduğu bildirilmiş, 1997'de de sorumlu genin MEFV geni olduğu belirlenmiştir (22-24).

2.1.4. Genetik

Ailevi Akdeniz Ateşi otozomal resesif geçen, monogenik bir hastalıktır. Hastalıktan sorumlu gen ilk olarak 1997 yılında iki farklı konsorsiyum tarafından klonlanmış olan MEFV genidir (23,24). Fransız grubu bu genin oluşturduğu proteine "mare nostrum" (bizim deniz) adını verirken, uluslararası grup ise 'pirin' yani ateş adını vermiştir. MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olup, 3505 nükleotitten ve 10 exondan oluşur. Bu gen 780 aminoasitten oluşan ve pyrin adı verilen bir proteini kodlamaktadır (25,26).

MEFV geni üzerinde bugüne kadar 288 mutasyon tanımlanmıştır (27) . Mutasyonlar tek nükleotid değişimi ile karakterize olan, daha çok nokta mutasyonları şeklindedir. En sık görülen mutasyonlar olan M694V, M680I, M694I ve V726A mutasyonları ekzon 10'da bulunurken, E148Q mutasyonu ekzon 2'de bulunmaktadır. Bunun dışında başka ekzonlarda da mutasyonlar saptanmıştır. Ortadoğu bölgesindeki FMF vakalarının %80'inden fazlasını M694V, M680I, M694I, V726A ve E148Q mutasyonları oluşturmaktadır (Şekil 2.1) (28-31).



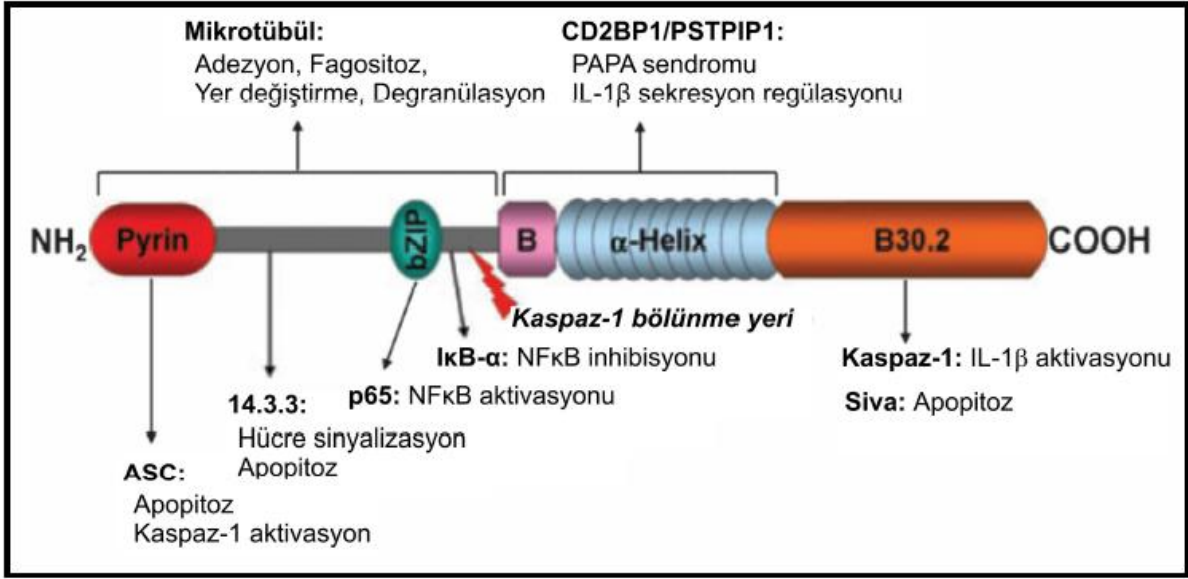
Şekil 2.1: MEFV geninin yapısı ve mutasyonların gen üzerindeki dağılımı (31)

2.1.5. Etyopatogenez

Ailevi Akdeniz Ateşi, 16. Kromozomun kısa kolunda yer alan MEFV genindeki nokta mutasyon sonucunda ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (32). Bu gen 95 kDa ağırlığındaki pirin adlı proteini kodlar (32). Pirin proteini inflamasyon, apoptoz ve sitokinlerin düzenlenmesinden sorumludur ve temel olarak nötrofil, eozinofil, dentritik hücreler ve fibroblastlardan salgınır. Bugüne kadar pirin proteinin işlevi hakkında bir görüş birliği olmasa da primer fonksiyonunun inflamatuvar yanıtı baskılamak olduğu düşünülmektedir (32). Etkilenen gende fonksiyon anormalliğine yol açan inflamazom adı verilen multiprotein kompleksinin oluşumuyla sonuçlanır (33). Temel olarak inflamazomlar kaspaz-1 enzimini aktive ederek IL-1 β salgınımına yol açar. Ailevi Akdeniz Ateşi dahil, otoinflamatuvar hastalıklarda IL-1 β salgınımının kontrol edilemediği düşünülmektedir (34-36).

Yapısal olarak pirin proteini beş fonksiyonel 'domain' içerir (şekil 2.2) (32).

- 1- N-terminal uçta yer alan PIRIN domaini (PyD veya DAPIN olarak da isimlendirilir),
- 2- bZIP 'domaini',
- 3- B-box zinc finger (BB-ZF) 'domain'i',
- 4- Alfa helix (sarmal bobin) 'domain'i' ve
- 5- Karboksi uçta yer alan B30.2 'domain'i'



Şekil 2.2: Pirin Proteini ile ASC Arasındaki İlişkinin Şematik Olarak Gösterimi (32,37)

Her bir 'domain'in kendine has protein-protein etkileşimleri vardır. Terminal uçtaki PYD domainin ölü bir domain katmanı vardır ve bu, CARD proteini adı verilen apoptoz ilişkili nokta benzeri proteini içeren homotipik bağlanmaları şekillendirir (37,38). Normal koşullar altında bu bağlantı, IL-1 β üretimini baskılayarak prokaspaz-1 ve nükleer faktör kapa betayı (NF- κ B) aktive eder. Teorik olarak mutasyona uğrayan pirin molekülünün baskılama yeteneği olmadığı ve böylece inflamatuvar yanıtın geliştiği düşünülmektedir (37,38). C-terminal uçtaki B30.2 de önemli bir alandır ve MEFV genindeki mutasyonların önemli bir kısmı bu alanda gerçekleşir. Aynı zamanda bu alan doğrudan kaspaz-1'i bağlar (IL-1 transforming enzim), apoptoz ilişkili nokta benzeri proteinlerden CARD proteini apoptozdan bağımsız olarak bu enzimi inhibe eder. Bu alandaki mutasyonlar fizyolojik kaspaz-1 inhibisyonunu elimine eder ve kontrolsüz kaspaz-1 salınımına yol açar (34).

2.1.5.1. Genotip-fenotip ilişkisi

M694V, AAA hastalarında en sık saptanan mutasyondur ve çeşitli çalışmalarda M694V homozigot mutasyonunun şiddetli AAA fenotipiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (39,40,41,42,43). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada, Pras ve arkadaşları tarafından önerilen şiddet skoru kullanılarak genetik ve klinik kriterler araştırılmış, hem M694V homozigot hem de bileşik heterozigotlar tek mutant alel hastalarıyla ve M694V mutasyonu olmayanlarla karşılaştırılmış ve ilk iki grubun hastalık şiddeti açısından daha yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir (39). Mattit ve arkadaşları bu bulguları kendi çalışmalarında da desteklemişler; 83 Suriyeli hastayı 242 sağlıklı kontrolle karşılaştırmış ve amiloidozu olan

hastaların hepsinin M694V/M680I mutasyonu olduğunu göstermişlerdir (40). Giaglis ve arkadaşları, 2007’de de yaptıkları bir çalışmada Yunan populasyonunda 152 hasta ve 140 sağlıklı kontrolü karşılaştırmış ve M694V homozigot olanların bileşik heterozigotlara göre fenotipinin daha şiddetli olduğunu göstermiştir (44). Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında yapılan birçok çalışmada M694V homozigot mutasyonunun hastalık gelişimiyle ilgili yüksek risk taşıdığına dair kanıtlar bulunmaktadır.

Çeşitli çalışmalarda M694V’nin patojenik olmasının, mutant allel sayısı ile ilişkisi de çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Giaglis ve arkadaşları 2 adet mutant allel taşıyan (homozigot ya da bileşik heterozigot) AAA hastalarının heterozigotlardan daha şiddetli klinik gösterdiğini bildirmiştir. Bu durum M694V homozigot mutasyonu için ve ekzon 10’nun 680 ve 694 pozisyonlarında yer alan mutasyonları için geçerlidir (44). Bu kanıtlar Gnetau ve arkadaşlarının Tel Hashomer kriterlerini kullanarak saptadığı 303 şüpheli ve 127 kesin AAA hastasında da gösterilmiştir (45). Sonuç olarak homozigot M694V mutasyonu taşıyan AAA hastaları, şiddetli hastalık açısından risk altındadırlar.

MEFV geninde, exon 2’de en sık görülen mutasyon E148Q mutasyonudur (46,47). Bu mutasyon genel populasyonda sıklıkla gözlenir ve patojenik rolü halen net değildir. Ensemble verilerine göre Asya populasyonunda görülme sıklığı %30’a varmaktadır (48). Bir vaka-kontrol çalışmasında E148Q’nun hastalığa neden olmadığı gösterilmiş, yazarlar hastalar, sağlıklılar ve asemptomatik akrabalarında benzer E148Q mutasyon sıklığı saptamışlardır. AAA olan ve olmayan hastalar arasında benzer M694V/E148Q genotipi saptanmış ve 4 hastada hiç AAA semptomu olmadan E148Q mutasyonu saptamışlardır. E148Q’nun benign bir değişiklik olduğu ve hem heterozigot hem de homozigot hastalarda E148Q’nun hastalığa yol açmayan bir varyant olduğu sonucuna varmışlardır (46).

Tchemitchko ve arkadaşları tarafından 233 hasta ve 213 sağlıklı Sefarad Yahudisi’nde yapılan bir çalışmada ise bunun aksi saptanmıştır. E148Q alel sıklığının, M694V ile ilişkili olduğunda hasta ve asemptomatik akrabalarında karşılaştırılabilir olduğuna ve E148Q’nun benign bir polimorfizm olarak düşünüleceği sonucuna varmışlardır (49). Ancak diğer yazarların daha sonra E148Q’nun sağlıklı populasyonda görülen en sık varyant olduğunu kanıtlamalarına rağmen E148Q’nun patojenik rolü ve diğer romatolojik hastalıklarla ilişkisi halen tartışmalıdır (50). Sonuç olarak, E148Q varyantı yaygındır, patojenik önemi bilinmemektedir ve tek MEFV varyantı olarak AAA tanısını desteklememektedir.

2.1.6 Klinik

Ailevi Akdeniz Ateşi rekürren ateş ve serozit (peritonit, plevrit, sinovit vb) semptomlarıyla karakterize bir hastalıktır. Hastalığın sıklığında ve klinik semptomların türünde bireysel ve etnik farklılıklar görülebilir. Yüksek ateş tek klinik bulgu olabileceği gibi birden fazla semptom da birlikte görülebilir. Hatta aynı hastada bile klinik semptomlar zaman geçtikçe farklılık gösterebilir (51,52). Ataklar kendiliğinden gelişir ve en az 12 saat sürer. Çoğu semptom 3-4 günde geriler ve ataklar arasında klinik olarak semptom görülmez ancak artrit ve myalji uzayabilir (51,52).

Hastalığın başlangıcı vakaların %90'ında 20'li yaşlardan öncedir, %60'ında hastalık 10 yaşından önce başlar. Bununla beraber hayatın ilk yıllarında da ortaya çıkabilir (18). Ailevi Akdeniz Ateşinin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında erkeklerde biraz daha fazla görülmektedir (53). AAA hastaları klinik olarak üç fenotipe ayrılır:

Fenotip 1; sıklıkla çocukluk veya ergenlik çağında başlayan peritonit, sinovit veya plöritin kısa süreli ateşli atakları ile karakterize formu olup,

Fenotip 2; kendini sadece nefropati ile gösteren AA amiloidozis tablosu olarak tanımlanmaktadır.**Fenotip 3;** hastada AAA kliniği olmamasına rağmen MEFV gen mutasyonunun bulunmasıdır (51,54).

2.1.6.1 Prodrom Fazı

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının yaklaşık yarısında çeşitli yapısal ve fiziksel belirtiler saptanır. Huzursuzluk, anksiyete, irritabilite, artmış iştah ve tat değişiklikleri atağın başlangıcına eşlik edebilir. Prodromal belirtilerle hastalığın başlangıcı arasında geçen süre ortalama olarak 20 saat olarak bildirilmiştir (55).

2.1.6.2 Ateş

Yüksek ateş, AAA'nın en önemli semptomudur ve tanı koymak için gerekli kriterlerden biridir. Vücut ısısı genellikle 38°C'nin üzerindedir. Tipik olarak ateş kendiliğinden ortaya çıkar, hızla yükselir, plato ve hızlı düşüşle beraber döngüyü tamamlar. Bu süreç genellikle 1-3 günde sonlanır. Halsizlik, yorgunluk, myalji, artralji, baş ağrısı, sırt ve bel ağrısı gibi nonspesifik bulgular da yaygın olarak yüksek ateşe eşlik eder (56). Çoğu hasta ise ateşi subjektif olarak belirtmektedir. Sohar ve arkadaşlarının 1967'de yaptıkları bir

çalışmaya göre yüksek ateş tarif etmeyen hastalar vücut ısılarını ölçmemekte ve onun için yüksek ateş belirlenememektedir (18).

2.1.6.3 GİS Semptomları

Peritoneal zarın inflamasyonundan kaynaklanan karın ağrısı, AAA'daki en sık klinik şikayettir. Hastaların %90'ından fazlasında karın ağrısı görülür. Karın ağrısı herhangi bir bölgeden başlayabilir ve kısa sürede tüm abdomene yayılır. Ağrıyı azaltmak için hasta hareketsiz bir biçimde fleksiyon pozisyonunda yatar. Fizik muayenede peritoneal irritasyon bulguları; direkt grafide hava-sıvı seviyesi, laboratuvar testlerinde ise lökositöz ve akut faz reaktanlarında artış şeklinde görülmektedir. Bu bulgular cerrahi bir akut karın tablosuna benzer. Bazı hastalarda idrarda hematüri saptanabilir ve bu bulgu yanlış klinik yorumlamalara neden olup hastaların doğru tanı almasına engel olabilir (18,53,56).

Karın ağrısı 6-12 saatte azalır ancak tam geçmesi genellikle 24-48 saati bulur. Hastalar hayatları boyunca hafiften şiddetliye kadar geniş bir yelpazede ağrı yaşayabilirler. Hastalığın klinik seyirinde ağrının yanlış yorumlanmasına bağlı olarak bazı hastalar gereksiz cerrahi müdahale geçirebilir. Retrospektif bir çalışmada AAA hastalarında abdominal cerrahinin sıklıkla AAA tanısından önce yapıldığı ve tanıdan sonra yapılan cerrahi oranlarının %10'a düştüğü gösterilmiştir (57). Aynı çalışmaya göre AAA tanısından önce yapılan ameliyatlar genellikle akut apandisit şüphesiyle; tanıdan sonra yapılan ameliyatlar da sıklıkla ileus şüphesiyle yapılmaktadır (57). Türkiye'de yapılan bir çalışmada AAA hastalarının %20'si akut apandisit şüphesiyle opere olmuştur (53). Her ne kadar bazı araştırmacılar elektif appendektominin AAA hastalarında gereksiz araştırma ve cerrahi yaklaşımlardan koruduğunu savunsa da periton yapraklarında adezyonu arttırması nedeniyle bu durum pek önerilmemektedir.

2.1.6.4 Eklem Bulguları

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında eklem tutulumu %75 oranında görülmektedir. Aniden ortaya çıkar; uzun yürüyüş gibi minör travma veya eforla tetiklenebilir. Eklem tutulumunun üç karakteristik özelliği vardır (58,59).

- 1- İlk 24 saatte çok yüksek ateş ve alt ekstremitelerin büyük eklemlerinin birinde tutulum olması (diz, bilek, kalça).
- 2- Semptomların 24-48 saatte sekel bırakmadan iyileşmesi
- 3- Sıklıkla steril bir sinovyal efüzyon görülmesi.

Eklem bulguları sıklıkla kalça ve dizde görülmekle birlikte, ayak bileği, omuz, temporomandibular eklem ve sternoklavikular eklemler gibi diğer eklemlerde de görülebilir. Eklemler kronik monoartritte olduğu gibi ödemli saptanır. Tekrarlayan monoartrit AAA'nın tek bulgusu olabilir. Böyle vakalarda doğru tanı sadece ayrıntılı araştırmalardan sonra konabilir. Eklem bulguları genellikle kısa sürede kendiliğinden kaybolur ancak hastaların %5'inde tüm sistemik bulgular düzelmesine rağmen düzelmeyen kronik artrit görülebilmektedir (53,60).

2.1.6.5. Plevra Tutulumu

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının %45'inde ani başlangıçlı, tek taraflı ve ateşin eşlik ettiği plörit şeklinde plevral tutulum görülebilir ve 48 saat içinde kendiliğinden gerileyebilir. Ağrı tek taraflıdır, inspiryumla artar, sıklıkla omuza yayılır ve kısa soluk alıp vermeye dispneye yol açar (61,62). Analjezik veya nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımı göğüs ağrısını azaltabilir. Fizik muayene bulguları ve akciğer grafisi sıklıkla normal bulunur. Bu hastaların çok küçük bir bölümünde plevral sürtünme sesi ve geçici minimal plevral efüzyon gözlenebilir. Rekürren plevral ataklar bazı hastalarda plevral kalınlaşma ve adezyonlarla ilişkili, nadiren de kostofrenik sinüslerde kronik obliterasyonla ilişkilidir. Bu durum abdominal ve eklem tutulumu ataklarını izleyen peritoneal ve sinovyal değişikliklere benzemektedir (18,63).

Ailevi Akdeniz Ateşi olan çoğu hastada plevral ataklar sıklıkla pnömoni ya da rekürren pnömoni olarak yanlış tanı almaktadır. Bu durum bazen plevral inflamasyona eşlik eden atelektaziye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (64,65). Genellikle bu hatanın temeli, özellikle çocuklarda semptomları yanlış yorumlamaktır. Plevral tutulum bazen AAA'nın ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir ancak bu durum genellikle başka bir hastalığa sekonder olarak düşünüldüğünden AAA tanısının konulması gecikebilmektedir (66).

2.1.6.6. Perikardit

Perikardit nadir görülen bir durumdur. Retrosternal ağrı ile karakterizedir. Elektrokardiyografide ST elevasyonu, radyografide kalp gölgesinde genişleme ve ekokardiyografide de perikardiyal efüzyon görülebilir. Nadiren AAA'nın tek bulgusu olabilir (67,68).

2.1.6.7. Amiloidoz

Amiloidoz özellikle tedavi edilmeyen bireylerde ve Kuzey Afrika kökenli Yahudilerde görülür. Kalıcı bir durum olup, nefrotik sendroma, ilerleyici nefropatiye ve sonunda son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. Amiloidozu olan bireylerde atakların başlama yaşı amiloidozu olmayanlara göre daha küçüktür. Göğüs ağrısı, artrit ve erizipel benzeri belirtiler amiloidozu olanlarda daha sık görülür. Hastalığın ilk tanısıyla tedavi arasındaki süre uzadıkça amiloidoz riski artar (69,70).

2.1.6.8. Cilt Bulguları

Hastaların %3–46'sında, genellikle diz ve ayak bileği arasındaki deri bölgesine lokalize, bazen de ayak sırtı üzerinde erizipel benzeri bir kızarıklık olur ve AAA için oldukça tipiktir (71) (Resim 2.1). AAA'da en sık görülen cilt bulgusudur. AAA'nın nadir görülen diğer bulgusu rekürren ürtikerdir. Alonso ve arkadaşları rekürren ürtikeri olan bir hastada alerji dışlandıktan sonra ürtikerin, tanı konmayan AAA semptomlarına bağlı olabileceğini düşünmüş ve genetik analizle tanıyı doğrulamıştır (72).



Resim 2.1: AAA'da Erizipel Benzeri Eritem

2.1.6.9. Vaskülit

AAA seyrinde vaskülit sıklığı genel popülasyona göre artmıştır. Hönöch Schönlein Purpurası (HSP) hastaların %7'sinde, Poliarteritis Nodosa (PAN) ise %1'inde görülebilir (73). Patogenezi net olarak bilinmese de, vaskülitin immün kompleks mekanizmasına sekonder geliştiği bildirilmektedir. Vaskülit gelişen hastalarda dolaşan immün kompleksler, kompleman tüketimi ve artmış immünglobülin düzeyleri saptanmıştır (74). Hastaların cilt ve

böbrek biyopsi örneklerinde de immünglobülin ve C3 birikimi gösterilmiştir. Çocukluk çağı PAN vaskülitisi bu hastalarda daha yaygın seyretmektedir (75). Bir çalışmada AAA hastalarındaki PAN oranı %0.9 olarak bildirilmiştir (53,76). AAA ile ilişkili PAN vakalarında öncelikle AAA'nın klinik bulguları ortaya çıkmakta, daha sonra PAN bulguları eklenmektedir (76). Bazı çalışmalara göre klasik PAN ile AAA eşlik eden PAN arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Bunlardan biri hastalığın ortaya çıkış yaşıdır. Klasik PAN genellikle 40-60 yıllarında ortaya çıkmaktadır ancak AAA ile ilişkili PAN daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır (76). Klasik PAN genellikle erkeklerde görülürken, AAA'ya eşlik eden PAN kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Bir diğer fark AAA ilişkili PAN vakalarının neredeyse yarısında ortaya çıkan perirenal hematomdur (77). Bu iki grup mortalite oranları açısından da farklılık göstermektedir. AAA ilişkili PAN vakalarının daha iyi bir klinik seyir izlediği bildirilmektedir (77). Bazı çalışmalara göre Behçet hastalığı insidansı AAA'da yüksek bildirilse de çoğu çalışma bunu doğrulamamaktadır (78,79). AAA'ya eşlik eden Behçet Hastalığının klinik olarak klasik Behçet hastalığından farklı olmadığı bildirilmektedir (76).

2.1.6.10. Kas Bulguları

Hastaların %20'sinde miyalji görülmektedir ve bu en sık görülen kas bulgusudur. (53,80). Egzersiz sonrası ortaya çıkar ve genellikle kendini sınırlayarak 2 gün içinde sonlanır. Non steroid antiinflatuvar ilaçlara veya istirahate iyi yanıt verdiği bilinmektedir (56).

AAA tanılı hastalarda 1994 yılında "Uzamış Febril Miyalji Sendromu" tanımlanmıştır (81). Bu sendrom yüksek ateş, kaslarda güç kaybına neden olabilecek ağır miyalji, karın ağrısı, ishal ve geçici vaskülitik döküntülerle seyretmektedir. Nadiren eklem bulguları da görülebilmektedir. Bu hastalarda lökositoz, ESH yüksekliği ve hiperglobulinemi saptanmakta ancak kas enzim düzeyleri, elektromiyelografik incelemeler ve kas biyopsisi normal sınırlarda bulunmaktadır. Uzamış Febril Miyalji Sendromu olan hastalar nonsteroid antiinflatuvar ilaçlara ve kolşisine yanıt vermemektedir. Tedavide 1 mg/kg prednizolon kullanılmaktadır (82,83).

2.1.6.11. Hepatomegali, Splenomegali

Hastaların %30-40'ında splenomegali ve %3'ünde de hepatomegali görülmektedir (82). Karaciğer büyümesi hemen her zaman amiloid birikimine sekonderdir; dalak büyümesi ise

amiloidoz olmadan da görülebilmekte ve sıklıkla inflamasyona reaktif olarak gelişmektedir (83).

2.1.7. Atipik Klinik Prezantasyonlar ve Nadir Görülen Klinik Durumlar

Son zamanlara kadar MEFV geni AAA'nın tek sorumlusu olarak düşünülmüştür. Günümüzde ise diğer klinik durumlarla da ilişkili olabileceği bilinmektedir. Ek olarak çeşitli atipik görünümeler tipik AAA olarak raporlanmamakta ve çoğu vakada yanlış tanıya yol açmaktadır.

2.1.7.1. Tekrarlayan Monoartrit

Tekrarlayan monoartrit AAA'nın tek bulgusu olabilir. Bu vakalarda tanı ancak pahalı araştırmalar sonucu konabilir. Lidar ve arkadaşları, sadece artriti olan ve FMF kriterlerini tamamlamayan 14 hasta ile epizodik mono-oligoartriti olan 28 hastayı karşılaştırdıkları çalışmada, artritin özelliklerini; aile öyküsü, mutasyon analizi ve kolşisine yanıt bakımından farklı saptamışlar ve AAA monoartritin diğer monoartritlerden klinik, etnik ve genetik özelliklerle ayrıldığını düşünmüşlerdir (85,86). Ayaz ve arkadaşları sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artriti (SoJIA) olan 35 çocuktan 12'sinde (%14.8) MEFV mutasyonu bulmuşlardır (87). Bu mutasyonlar SoJIA hastalarında genel populasyona göre daha fazla saptanmış ve M694V mutasyonu %10 ile en yüksek bulunan mutasyon olmuştur. Ben-Chetrit ve arkadaşları geniş hasta grubuyla yaptıkları bir çalışmada MEFV geninin diğer klinik durumlarla da ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (87). Bu çalışmaya göre MEFV gen mutasyonu olan 3 hastada tipik olmayan AAA bulguları saptanmış ve bu hastaların hepsi de kolşisine iyi yanıt vermişlerdir. Bu vakalarda kolşisin tedavisiyle bulgular kaybolmuş, kolşisin kesildikten 1 yıl sonra bulgular yeniden ortaya çıkmış ve kolşisinin yeniden başlamasıyla ortadan kalkmıştır. Ben-Chetrit ve arkadaşları bu çalışmalarının sonucunda "MEFV gen mutasyonu ile ilişkili olmayan hastalıklar" tanımını geliştirmişlerdir (Palindromik Romatizma). Bu gibi çalışmalar sayesinde yazarlar arasında atipik AAA olasılığına ilgili yüksek farkındalık gelişmekte ve bu hastalarda kolşisin tedavisinin gerekliliğini doğrulamakta ve hastaların yanlış tanı alma olasılığını da azaltmaktadır (88).

2.1.7.2. Plörit

Plörit nadiren AAA'nın tek bulgusu olabilir. Oever ve Munck, 12 yıldır göğüs ağrısının eşlik ettiği, kendini sınırlayan febril atakları olan 18 yaşında bir Türk kadın hastada AAA saptamışlardır (61). Başlangıçta semptomlar alt solunum yolu enfeksiyonlarına

bağlanmış ancak atakların persistan doğası hastanın etnik kimliğiyle birleşince ve kısa paroksizmal epizodlar sonrasında spontan düzelme farkedilince AAA tanısı düşünülmüştür. Kolşisin tedavisinden sonra hastada semptomlar kaybolmuş, hastanın 28 yaşındaki erkek kardeşinde de benzer klinik görülmüş ve kolşisinle başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Yazar, paroksizmal febril atak ve göğüs ağrısı olan ve özellikle doğu Akdeniz bölgesinden olan hastalarda AAA'nın düşünülmesini ve semptomları azaltıp amiloidozu önlemek için de kolşisin uygulanmasını önermektedir (61). Lega ve arkadaşları, febril epizodlarla birlikte sağ taraflı plörit dışında ekstratorasik şikayeti olmayan 26 yaşındaki Tunuslu bir erkek hastada 1mg/gün kolşisin uygulamasıyla semptomların kaybolduğunu bildirmiştir. Bu vakada M694V mutasyonu saptanmıştır (89).

2.1.7.3 Rekürren Perikardit

Rekürren perikardit nadiren AAA'nın tek bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir. Okutur ve arkadaşları, nedeni belli olmayan rekürren perikarditli 25 yaşında bir Türk kadın hastanın birkaç epizoddan sonra kolşisinle tedavi edildiğini ve semptomlarının kaybolduğunu bildirmişlerdir (68). Hastada M694V/M680I bileşik MEFV mutasyonu saptanmıştır. Literatürde ayrıca, 3 ay içerisinde 3 kez perikardit atağı geçiren 8 yaşındaki bir Türk hastada bildirilmiştir (67). Hastaya üçüncü ataktan sonra kolşisin başlanmış olup, kolşisin başladıktan sonra semptomlarının kaybolduğu ve tedavinin sürdüğü 20 ay boyunca da tekrar perikardit atağı veya herhangi bir AAA atak tipi yaşamadığı gözlemlenmiştir. MEFV mutasyon analizi sonucunda vakanın bileşik heterozigot olduğu gösterilmiştir.

2.1.7.4 Rekürren Ürtiker

Rekürren ürtiker nadiren AAA'nın tek bulgusu olarak ortaya çıkar. Alonso ve arkadaşları rekürren ürtikeri olan bir hastada allerji dışlandıktan sonra ürtikerin, tanı konamayan AAA semptomlarına bağlı olabileceğini düşünmüş ve genetik analizle bu tanı doğrulanmıştır (72).

2.1.7.5 Menenjit

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde menenjit nadiren gelişir. Bildirilen her menenjit vakasında rekürren aseptik menenjit atakları kolşisin tedavisiyle düzelmiştir (91,92).

2.1.8 Başka Hastalıklarda MEFV Gen Mutasyonu

2.1.8.1 Behçet Hastalığı

Behçet hastalarında MEFV gen mutasyonunun saptanma sıklığı artmıştır (93-95). Behçet hastalığı olan AAA taşıyıcıları venöz tromboz için artmış risk taşımaktadırlar (96).

2.1.8.2 İnflamatuvar Barsak Hastalığı

MEFV geni tarafından kodlanan protein olan pirinin NLRP3, NALP3/ gen ürünü olan cryopirinle etkileşim içinde olduğu ve imflamazomun önemli bir üyesi olduğu gösterilmiştir. NLRP3 bölgesi Crohn Hastalığı duyarlılığıyla ilişkilidir (97). Villani ve arkadaşları MEFV genini İBH'de duyarlı bir gen olarak saptamış. Sonuçları, MEFV geninin Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte payı olmadığını göstermiştir. NOD2/CARD15 gen mutasyonları da ayrıca Crohn hastalığı ile ilişkilidir. Bazı çalışmalar ülseratif kolitli hastalarda (özellikle epizodik artritli olanlarda) MEFV mutasyonlarında artış saptamış ve bu da MEFV geninin bu hastalık gelişiminde olası rolünü göstermiştir (98). Başka çalışmalar Crohn hastalığının AAA'lı hastalarda, olmayanlara göre daha yaygın görüldüğünü saptamıştır (99,100). Bu gruptaki AAA hastalarında daha sık atak görülmekte ve sıklıkla amiloidoz ile komplike olmaktadır (99). Fidder ve arkadaşları MEFV geninin Crohn hastalığı duyarlılığıyla ilişkisi olmadığını gösteren yeni bir çalışma yayınlamıştır (101). Türkiye'den bir çalışmada Sari ve arkadaşları MEFV mutasyonu ile ilişkili, inflamatuvar barsak hastalığı ve AAA'nın bir arada görüldüğü 3 ülseratif kolitli infant yayınlamış, bir tanesinde tanı konmadan önce kolektomi yapılmış, diğer ikisinde de ülseratif kolit, kolşisin kullanılmaya dek düzelmemiştir (102). Yazarlar infantlardaki ülseratif kolitte MEFV geni bakılmasının tedaviye yararı olacağını belirtmiştir. Uslu ve arkadaşları İBH'li Türk çocuklarda yaptığı yeni bir çalışmada hastalığa yol açan MEFV mutasyonlarının ve AAA oranlarının bu hastalarda arttığını göstermiştir (103). Bu artış Crohn hastalarında önemli bulunmuş, ülseratif kolitli hastalarda ise normal popülasyonla benzer oranlarda bulunmuştur.

2.1.8.3 Romatoid Artrit

MEFV mutasyonları ve özellikle G148G mutasyonu, romatoid artrit klinik görünümünde bağımsız bir değişken olarak gösterilmiştir (104,105).

2.1.8.4 Multipl Skleroz

Topçuoğlu ve Karabudak nörolojik bulguları ve manyetik rezonans görüntüleri MS'e benzeyen 3 AAA hastası bildirmiştir (106). Yazarlar aynı hastada bu iki durumun birlikteliğinin ya tesadüfi olduğunu ya da bilinmeyen patofizyolojik benzerliklerle ortaya çıktığını, bu yüzden bu olası ilişki için ileri araştırmalar yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. MEFV mutasyonu olan MS hastalarıyla daha yakın zamanda yapılan bir çalışma MEFV'nin daha progresif bir hastalığa yol açtığı ve MS gelişim riskini arttırabileceğini göstermiştir (107).

2.1.9 Tanı

AAA'nın tanısı için spesifik bir laboratuvar belirteci yoktur. Tanı klinik ile birlikte konulur. Tekrar eden, 1-4 gün süren, ateş ve serozit atakları olan ve belirgin bir etnik kökene sahip olan kişilerde AAA düşünülür (12). Tanı kriterleri ilk olarak Sohar tarafından 1967 yılında belirlenmiştir. Günümüzde ise en sık kullanılan kriterler Tel-Hashomer ile Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen kriterlerdir (108,109). Tel-Hashomer kriterlerine göre 2 ve üzeri major veya 1 major ile 2 minör kriter AAA tanısı için yeterlidir (Tablo 2.1) (108).

Tablo 2.1: AAA'da Tel-Hashomer Tanı Kriterleri (108)

Major Kriterler:
1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması
3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör Kriterler:
1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritem varlığı
3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü
Kesin Tanı: 2 major veya 1 major + 2 minör kriter olması
Muhtemel Tanı: 1 major + 1 minör kriter olması

Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen tanı kriterlerinde, ataklar tipik ve inkomplet olarak tanımlanmıştır (109). Etnik köken ve laboratuvar değerleri gibi destekleyici bulguları da içeren bu tanı kriterleri ayrıntılı olduğu için basitleştirilmiş versiyonu önerilmektedir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Livneh ve Arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri (109)

Major Kriterler:
Tipik Ataklar (≥ 3 kez tekrarlayıcı, aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşin 38°C ve üzerinde olması)
1. Yaygın peritonit
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (diz, kalça, ayak bileği)
4. Yalnızca ateş
5. İnkomplet abdominal ataklar
Minör kriterler:
1. İnkomplet göğüs atakları
2. İnkomplet artrit atakları
3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
4. Kolşisine iyi cevap
İnkomplet ataklar:
Vücut ısısının $<38^{\circ}\text{C}$ olması
Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta)
Abdominal atak boyunca peritoneal bulgularının olmaması
Lokalize abdominal ataklar
Spesifik eklemler dışındaki eklemlerin tutulması
Destekleyici kriterler:
1. Ailede AAA bulunması
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. Geçici inflamasyonu gösteren test cevabı (lökositoz, ESH, SAA ve fibrinojen,artışı)
8. Tekrarlayan proteinüri veya hematüri
9. Gereksiz laparotomi veya apendektomi varlığı
10. Akraba evliliği
Kesin tanı: 1 major kriter veya;
En az 2 minör kriter veya;
1 minör ve 5 destekleyici kriter veya;
1 minör ve destekleyici kriterlerin ilk 5'inden 4'ünün bulunması gerekir.

Bazı hastalar klinik tanı kriterlerini karşılamamaktadır (109). Genetik tanı kriterleri, kesin tanısı olmayan ancak AAA'yı destekleyen semptomları olan hastalarda tanı konulması açısından genellikle yararlıdır. Hastalığın yüksek oranda taşıyıcılıkla birlikte sık görüldüğü ülkelerde MEFV genindeki iki mutasyon varlığı hastalık lehine yorumlanır. Ancak tek mutasyon saptanan veya mutasyon saptanmayan hastalarda 1.5 mg/gün, 6-12 ay kolşisin başlanması, daha sonra kolşisinin kesilerek tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesi önerilmektedir. Tedaviye herhangi bir yanıt gözlenmesi veya kolşisinin kesilmesinden sonra atak gözlenmesi AAA tanısı lehine yorumlanabilir (12,110). Bazen AAA'ya dair hiçbir klinik bulgusu olmayan ama başka bir nedenle MEFV mutasyon analizi yapılan hastalar da bulunmaktadır. Klinik bulgusu olmayan vakalara ilişkin tek ya da çift mutasyon varlığı bile tedavi endikasyonu doğurmamaktadır. Bu vakaların izlenmesi önerilmektedir. İki mutasyonu olan vakaların yine AAA'nın klinik bulguları açısından izlenmesi önerilmektedir (110).

2.1.9.1 Laboratuvar Testleri

Günümüzde AAA'ya spesifik laboratuvar testi bulunmamaktadır. ESH, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve SAA gibi akut faz reaktanları atak boyunca genellikle yükselir (111,112). Bu testler arasında CRP'nin neredeyse her atakta yükseldiği, ESH'nin, fibrinojen ve lökositteki artışın ise sırasıyla %90, %60 ve %50 oranında eşlik ettiği saptanmıştır (111). Ancak negatif bir akut faz reaktan proteini olan albuminin ataklar boyunca değişmediği gösterilmiştir. Benzer olarak akut atakta trombosit sayısında anlamlı değişiklik olmadığı belirlenmiştir. Diğer yandan akut faz reaktanları subklinik periyot denilen ataklar arası dönemde de yüksek seyredebilir (111).

Araştırmacılar, akut faz reaktanlarını, hastaların yaklaşık yarısında ataksız dönemde de yüksek saptamışlar (111,113). Diğer yandan amiloidozla ilişkili olduğu düşünülen SAA düzeylerinin ise ataklar arası dönemde, hastaların yaklaşık %30'unda yüksek olduğu gösterilmiştir (112,113). İlginç olarak MEFV gen mutasyonu olan sağlıklı kontrollerde, mutasyonu olmayan bireylere göre akut faz reaktanları daha yüksek saptanmış. Bu durum hatalı pirin proteinin sitokin yolunu aktive etmesi ve akut faz reaktanlarını tetiklemesiyle açıklanmıştır (111,114). Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında ataklar ve ataklar arası dönemde çeşitli sitokinler çalışılmış, hepatositlerden akut faz reaktanlarının üretimini uyaran IL-6 seviyelerinin atak boyunca yükseldiği saptanmış ancak subklinik dönemde elde edilen verilerin tartışmalı olduğu ve bazı çalışmalarda yüksek, bazı çalışmalarda ise düşük saptandığı

gösterilmiştir (115,116). Hastalığın patogeneğinde major bir role sahip olan IL-1, çeşitli araştırmacılar tarafından çalışılmış ancak bu sitokinin kan düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlenemediği için daha duyarlı yöntemlerle çalışılması gerektiğini belirtmişlerdir (116).

Bazı araştırmacılar otoantikör sıklığıyla ilgili çalışmalar geliştirmiştir. Bunlar AAA hastalarında romatoid faktör (RF) düzeyi, antinükleer antikor, anti-CCP ve ENA'dır. Ancak AAA hastaları ile sağlıklı kontrol grupları arasında karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark bulunamamıştır (117,118). Bazı hastalarda AAA atağı boyunca bilirubin düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bu durum bazı vaka-kontrol çalışmalarıyla desteklenmiştir. Ataklar boyunca hastaların yaklaşık %25'inde hem direkt hem de indirekt bilirubin artmakta ve subklinik dönem boyunca normale dönmektedir (119). Aynı çalışmada transaminaz ölçümleri de yapılmış ancak herhangi bir fark bulunamamıştır (119). Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında ataklar ve ataklar arası dönemde idrar analizi yapılmış ve ataklar boyunca geçici hematüri ve proteinüri saptanmıştır (111). Özdoğan ve arkadaşları hastaların yarısında gaitada gizli kan pozitifliği saptamıştır. Yazarlar bu bulgunun ataklar boyunca vasküler geçirgenlikteki artışa bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (120).

2.1.9.2 Genetik Tanı

Etnik kökeni uygun olan ve temel klinik özellikleri taşıyan kişilerde AAA tanısı koymak güç değildir ancak atipik klinik özellikleri olan ya da etnik kökeni uygun olmayan kişilerde tanı için genetik incelemeler gereklidir. AAA'da MEFV geninde literatürde 200'ün üzerinde mutasyon varlığı saptanmasına rağmen çoğu klinikte çok azı bakılabilmektedir. Mutasyonlar da özellikle 10.eksona lokalize dar bir bölgededir (12). Bu nedenle kesin tanı için her iki allelde mutasyon belirlenmesi gerekmesine rağmen klinik olarak AAA tanısı düşünülen kişilerde mutasyon varlığı şart değildir. Tedaviye karar verirken de mutasyon varlığının bakılması ya da bulunması şart değildir. Bu nedenle günümüzde yaygın görüş tanı ve tedaviye karar verirken klinik bulgular ve aile öyküsünün daha önemli olduğu ve genetik tanının destekleyici olduğu yönündedir (121).

2.1.9.3 AAA'da Hastalık Ciddiyetinin Değerlendirilmesi

AAA'da hastalık ciddiyet değerlendirmesinde günümüzde en sık kullanılan skollama sistemi Pras ve arkadaşlarının geliştirdiği skollama sistemidir (122-124). Bu sisteme göre 3-5 puan hafif, 6-9 puan orta, 10 ve üzeri puan ciddi hastalık olarak sınıflandırılmaktadır.

Tablo 2.3: Pras Hastalık Şiddet Skorlaması (122)

Parametre	Özellik	Skor
Başlangıç Yaşı	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
Aylık Atak Sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artrit	Akut	2
	Uzamış	3
Erizipel Benzeri Döküntü	Var	2
Amiloidoz	Var	3
Kolşisin Dozu	1	1
	1,5	2
	2	3
	>2	4

2.1.10 Ayırıcı Tanı

2.1.10.1 Rekürren Ateş

Rekürren ateş sendromları Padeh tarafından tanımlanmıştır (121). Bunlar AAA, Familial Soğuk Ürtikeri, Muckle-Wells Sendromu (MWS), Blau sendromu, Crohn hastalığı, TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS), Hiperimmünglobülin D ve Periyodik Ateş Sendromu (HIDS), Piyojenik Steril Artrit, Pyoderma Gangrenosum ve Akne (PAPA)

olarak bilinir. Kronik infantil nörolojik kutanöz ve artiküler/yenidoğanın yeni başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalığı, MWS ve FCAS, CAPS spektrumuna giren hastalıklardır (88).

2.1.1.0.2 Periyodik ateş, Aftöz stomatit, Farenjit ve Lenfadenopati Sendromu (PFAPA)

PFAPA'nın periyodik ateş atakları AAA olanlardan sıklıkla ayırt edilemez; MEFV geninin moleküler testleri ve yakın takip doğru tanı için gerekli olabilir. Her ne kadar PFAPA sendromuna ait bugüne kadar bir genetik temel keşfedilmemiş olsa da homojen bir durum olmayabilir ve tanımlanmamış genetik bir hastalığa ait olabilir. Erken safhalarda steroid verilmesi ataklarda tedavi edicidir (88,125).

2.1.10.3 Piyojenik Steril Artrit, Piyoderma Gangrenosum ve Akne (PAPA)

PAPA sendromu primer olarak deri ve eklemleri etkileyen erken başlangıçlı genetik geçişli bir hastalıktır. Belirgin hasara yol açan steril, nötrofilden zengin, piyojenik materyal birikimiyle sonuçlanan rekürren enflamasyon ataklarıyla karakterizedir. PSTPIP/CD2BPI genindeki mutasyonla ortaya çıkar (126). Ayrıca pirin, PSTPIP/CD2BPI proteinini bağlar ve AAA ile PAPA'nın aynı yolu kullanan sendromlar olduğunu gösterir (88,127).

2.1.10.4 Hiperimmünglobülin D ve Periyodik Ateş Sendromu (HIDS)

Rekürren ateş atakları, abdominal ağrı ve artraljiyle seyreden otozomal resesif bir hastalıktır. HIDS, mevalonat kinazı kodlayan bir gen olan MVK genindeki bir mutasyon sonucu ortaya çıkar. HIDS'in başka bir alt grubu ise henüz bilinmeyen bir genden kaynaklanır. HIDS'teki rekürren ateş ve karın ağrısı atakları sıklıkla AAA ataklarından ayırt edilemez ve doğru tanı kolşisin tedavisine yanıt ile ve moleküler testlerle ortaya konabilir (88,128).

2.1.10.5 TNF Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)

TNFRSF1A genindeki bir mutasyon sonucunda ortaya çıkan otozomal dominant bir hastalıktır. Günümüze kadar 103 mutasyon tanımlanmıştır. Bunların 68'inde ilişkili bir fenotip vardır. TRAPS'in bir bölümü hücre membranında aşırı TNFRSF1A sinyali ve serumda azalmış solubl p55 nedeniyle ortaya çıkar. Bu hastalık ayrıca ailesel Hibernian ateş olarak da adlandırılır. Ateş atakları, peritonit, artralji, miyalji, deri döküntüsü ve konjonktivitle karakterizedir. TRAPS'in yaklaşık %10'u amiloidoz geliştirir. TNF blokerlerle

tedavi umut vericidir. TRAPS'ın klinik görünümü AAA ile benzer olabilir, genetik geçişin türü ve moleküler testler bu iki durumu ayırt etmeye yarar (88,129).

2.1.10.6 Muckle-Wells Sendromu

MWS, otozomal dominant geçişli, ürtiker, ilerleyici sağırılık ve amiloidoz ile karakterizedir. CIAS1 geninde mutasyon ile ilişkilidir (130,131). Kaşıntı, oral ve genital aft benzeri ülserasyonlar, tekrarlayan ateş, karın ağrıları, konjonktivit, üveit ve artralji görülebilir (131,132). Ataklar soğuk ile tetiklenebilir (130). Atakların sıklığı ayda bir ile haftada birkaç kez arasında değişir ve 1-3 gün kadar sürer. Yaşamın ileri evrelerinde sensörinöral sağırılık gelişir (131).

2.1.10.7 Blau Sendromu

Nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır. Artrit, üveit, deri döküntüleri ve granülomatöz inflamasyonla karakterizedir. Sıklıkla 4 yaş altında görülür. Santral nükleotid bağlayan NACHT alanını etkileyen CARD15/NOD2 gen mutasyonu ile oluşur ve değişken ekspresyonu vardır (133).

2.1.10.8 Amiloidozis

CIAS1 genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan allelik hastalıklar olan MWS ve FCAS otozomal dominant geçişlidir (134,135). MWS, ürtiker, sağırılık ve renal amiloidozla karakterizedir. FCAS hastalarında soğğun indüklediği ateş atakları, döküntü ve artralji görülür. Sağırılık ve amiloidoz yoktur. Transtiretin ilişkili amiloidoz da düşünülmelidir; otozomal dominant olan bu hastalık yavaş progrese olan periferik sensorimotor nöropati, otonomik nöropati ve nonnöropatik değişikliklerle (nefropati, kardiyomyopati, vitröz opasite, santral sinir sistemi amiloidozu) karakterizedir (136,137). Bu hastalık sıklıkla 3. veya 4. dekatta başlar. Ayakta parestezi ve hipoesteziyle başlar ve birkaç yıl içinde motor nöropati gelişir. Otonomik nöropati; ortostatik hipotansiyon, kabızlık, diyare, bulantı, kusma atakları, gecikmiş gastrik boşalma, seksüel impotans, anhidrozis ve üriner retansiyon/inkontinansı içerir. Kardiyak amiloidoz progresif kardiyomyopatiye neden olur. Santral sinir sistemi etkileri; demans, psikoz, görmede azalma, başağrısı, nöbetler, motor parezi, ataksi, miyelopati, hidrosefali veya intrakraniyal hemorajidir. TTR mutasyonundan kaynaklanır (88).

2.1.10.9 Karın ağrısı

Herhangi bir nedene bağlı karın ağrısı düşünölmelidir; akut apandisit, perfore ülser, barsak obstrüksiyonu, akut piyelonefrit, akut pankreatit, kolesistit, divertikölit ve kız hastalarda jinekolojik durumlar (ektopik gebelik, akut/kronik salpenjit, over kist torsiyonu, bilateral piyosalpinks, endometriyozis) olabilir (88).

2.1.10.10 Artralji

Düşünölmesi gereken durumlar; akut romatoid artrit, romatoid ateş, septik artrit, sistemik juvenil idiyopatik artrit, oligoartriköler juvenil idiyopatik artrit ve kollojen vasköler hastalıklardır (88).

2.1.10.11 Plöretik ağrı

Plöretik ağrı her ne kadar AAA'nın bir bulgusu olabilirse de plörezi ve pulmoner embolide de görölebileceği mutlaka akılda tutulmalıdır (88).

2.1.11 Tedavi

İlk tanıdan sonraki değerlendirmeler: AAA tanılı bir kişide hastalığın derecesini değerlendirmek için aşığıdaki değerlendirmelerin yapılması önerilmektedir;

1. Genel tıbbi öykü, aile öyküsü
2. Eklem sorunlarını değerlendirmek için fizik muayene
3. Protein varlığı için idrar analizi

Eğer proteinüri bulunursa ileri inceleme yapılması gerekmektedir (24 saatlik idrarda protein, böbrek fonksiyon testleri ve gerekiyorsa amiloidoz için rektal biyopsi) (88).

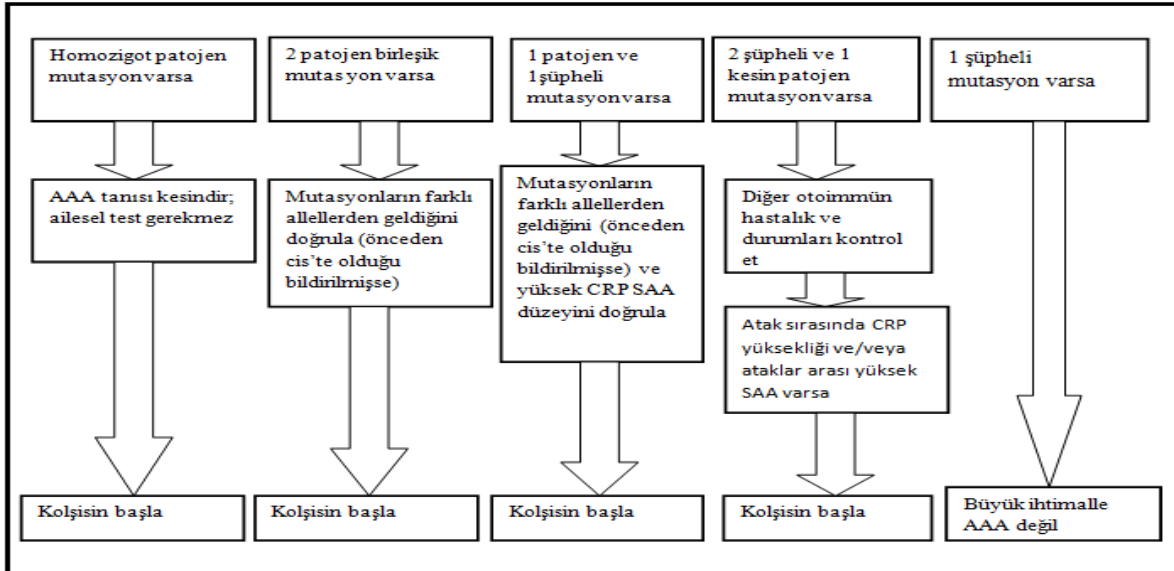
2.1.11.1 Klinik Bulguların Tedavisi

Febril ve inflamatuvar ataklar sıklıkla nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi edilir. Renal amiloidoza bağlı son dönem böbrek yetmezliği diğer böbrek yetmezlikleri gibi tedavi edilmelidir. İdame kolşisin tedavisi alan AAA hastalarında canlı donörden transplantla uzun dönem bulgular genel transplant popölasyonuyla benzerdir (138).

2.1.11.2 Klinik Bulgulardan Korunma

Homozigot M694V, heterozigot birleşik M694V ya da hastalığa yol açan diğer allellere sahip hastalar tanı netleşir netleşmez kolşisinle tedavi edilmeye başlanmalıdır. Bu ilaç hem atakları hem de amiloid birikimini önler. Kolşisin oral yoldan verilir. Erişkinlerde 1-2mg/gün çocuklarda yaş ve kiloya bağlı olarak 0.5-1mg/gün olarak verilir. Hastalar kolşisini ömür boyu kullanmalıdır (88).

M694V mutasyonu olmayanlar ve atak sıklığı az olanlar kolşisin verilerek izlenebilir ya da 6 ayda bir proteinüri açısından taranmalıdır. Homozigot veya birleşik heterozigot G148G mutasyonu olanlarda kolşisin endikasyonu en azdır. Bu kişilere sadece ciddi inflamatuvar atakları ya da amiloidozun bir sonucu olan proteinürileri olursa kolşisin verilmelidir (139,140).



Şekil 2.3: Özen ve arkadaşlarının AAA tedavi algoritması (141)

Kolşisinin komplikasyonları miyopati, toksik epidermal nekroliz benzeri reaksiyondur. Kolşisin bir mitoz inhibitörüdür ve transplasental geçişi gösterilmiştir ancak AAA'lı gebelerin kolşisinle tedavisi sonrasında herhangi bir fetal anomali saptanmamıştır (142).

Bazı bireylerde kolşisine yanıt olmayabilmektedir. Bir çalışmada, kolşisine yanıtızlığın nedeni olarak, kolşisinin mononükleer hücrelerde yeterli konsantrasyona ulaşmaması gösterilmiştir. Oral kolşisine ek olarak haftalık 1 mg iv kolşisin verilerek ataklarda (eklem atakları hariç) %50 düzelmeye sağlandığı görülmüştür (140).

2.1.11.3 Sekonder Komplasyonlardan Korunma

Kolşisine dirençli AAA hastalarında 1 mg/gün dozundaki kolşisin ile renal amiloidozun önleildiği bildirilmektedir. Kolşisinle tedavi edilen bireyler yıllık fizik muayene, idrarda spot protein testiyle izlenmelidir (88).

2.1.11.4 Yeni Tedaviler

Kolşisin tedavisine %5-10 oranında direnç söz konusudur. Özellikle kolşisine dirençli hastalarda talidomid ve etanercept'in başarılı kullanımını gösteren yayınlar bulunmaktadır (143-146). Son yıllarda, bir IL-2 reseptör inhibitörü olan anakinra'nın kolşisine dirençli AAA'lılarda dramatik bir terapötik avantajı olduğu belirlenmiştir. Pek çok yayında kolşisine yanıt vermeyen hastalarda 100 mg/gün dozunda anakinra'nın güvenli ve etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir (147-154). Anakinra, pahalı olmasının yanısıra enjeksiyon bölgesinde ağrı ve olası bronkopulmoner enfeksiyon riski olan bir ilaçtır. AAA hastalarında bu ilacın sürekli kullanımıyla ilgili yan etkiler ve uzun dönem etkilerinin araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. M694V homozigot mutasyonuna sahip tipik bir AAA'lı olan 8 yaşında bir kız çocuğunda, son aylarda ortaya çıkan, kolşisin ve NSAİD ile düzelmeyen tek dizdeki artrit sulfasalazin ile kontrol altına alındığına dair bir yayın bulunmaktadır (155). Son yıllarda yine, kolşisine yanıtız vakalarda IL- β monoklonal antikorunu olan canakinumab kullanılmaktadır. Canakinumab 8 haftada bir ve subkutan olarak kullanılmaktadır (156).

2.1.11.5 Risk Altındaki Akrabaları Değerlendirmek

Semptomları olsun ya da olmasın aile üyelerine ve 1. derece akrabalarına moleküler testler önerilmelidir. Özellikle M694V aleli varsa diğer etkilenen aile bireylerinde inflamatuvar ataklar olmadığı halde amiloidoz riski olduğundan, tarama önemlidir. Hastanın ikamet ettiği ülke, MEFV geninden başka, renal amiloidoz için risk faktörü gibi görülmektedir (157). Bu risk amiloidoz duyarlılığının olası bir çevresel kökeni olduğunu göstermekte ve hastanın ülkesi profilaktik kolşisin endikasyonu için MEFV genotipine ek olarak değerlendirilmelidir. Kuşkusuz ki bazı MEFV alel kombinasyonları AAA'nın ciddi klinik görünümüne yol açabilir. Batı ülkeleri gibi düşük renal amiloidoz riski olan ülkelerde farklı bir koruyucu tedavi yaklaşımı vardır. Her 6 ayda bir idrar tahlili bakılması önerilmektedir. Türkiye, Arap ülkeleri, Ermenistan gibi riskin yüksek olduğu bölgelerde ise M694V homozigot mutasyonu olan asemptomatik kişiler özellikle amiloidoz ve aile öyküsü varsa kolşisinle tedavi edilmelidir (88,157).

2.2 Solunum Fonksiyon Testleri

2.2.1 Tarihçe

Modern anlamda spirometre ilk kez 1846'da İngiliz cerrah John Hutchinson (1811-1861) tarafından geliştirilmiştir (158). Hutchinson'un sulu spirometresi günümüzde kullanılan spirometrelere çok benzemektedir. Bu spirometreyle suyun içine batırılmış hacmi belirli bir çan aracılığıyla kişinin ekshale ettiği hava volümünü ölçmüştür (159). 1846'da bu spirometreyle Londra'da yaşayan kadın, erkek, farklı iş gruplarından çalışanlar ve hastaları kapsayan 2130 kişide vital kapasite ölçümü yapmıştır. Hutchinson spirometresi grafik kağıdına çizim yapamıyordu ve deneğin ya da testi yapan kişinin ekspirasyon sonunda sistemi bir valf ile kapatması gerekiyordu. Hutchinson vital kapasiteyi derin inspirasyondan sonra tam bir ekspirasyonla dışarı atılan hava volümü olarak tanımlamıştır ki bu tanımlama halen geçerlidir. Hutchinson vital kapasiteyi 4 bölüme ayırmıştı ve bu volümler için kullandığı terimler de günümüzdekine benzerdi: Tamamlayıcı (complemental) hava=inspiratuar rezerv volüm, solunum havası=tidal volüm, yedek (rezerv) hava=ekspiratuar rezerv volüm, rezidüel hava=rezidüel volüm (160). Hutchinson vital kapasite ile boy arasında lineer bir korelasyon olduğunu, yaşla ise azaldığını da saptayan ilk bilim adamı olmuştur.

Wintrich, kullanımı 1854'te Hutchinson spirometresinden daha kolay olan bir spirometre geliştirmiş ve 4000'in üzerinde test yapmıştır. Boy, vücut ağırlığı ve yaşın vital kapasiteyi etkilediği sonucuna varmıştır. Brodie ilk kez halen 1902'de kullanılan Fleisch spirometresinin öncüsü olan körüklü spirometreyi geliştirmiştir. 1904'de Tissot kapalı devre bir spirometre yapmıştır. Bir Fransız zoolog ve fizyolog olan Paul Bert 1868'de ilk kez total vücut pletismografını geliştirmiş, hayvanlarda kapalı bir pletismograf sisteminde yoğun araştırmalar gerçekleştirmiş, ancak insanlar üzerinde çalışma yapmamıştır. İnsanda vücut pletismografı ile akciğer volümlerinin ölçülmesi ilk kez 1956'da DuBois ve Comroe tarafından gerçekleştirilmiştir (158,161,162). Cerrah, değerli bir eğitici ve özellikle fizyoloji konusunda araştırmaları bulunan bilim adamı Julius Comroe pletismografın nasıl geliştirildiğini anılarında anlatmıştır (163). Comroe eski Alman kaynaklarından esinlenerek kapalı bir kabin içinde akciğer volümlerini ölçmeyi düşünmüş, ilk denemeler başarısız olmuş ama 1956'da Arthur DuBois ile birlikte geliştirdikleri vücut pletismografında ilk kez torasik gaz volümünü ölçmüşlerdir (158,162). Comroe ve DuBois'nın çalışmalarını izleyen yıllarda Mead ve Van de Woestijne gibi araştırmacılar günümüzde tercih edilen basınç ve akım pletismograflarını geliştirmişlerdir (158,164).

Akciğerlerin ve göğüs kafesinin elastik özelliklerine ilişkin araştırmalar 20. yüzyıla kadar yoktu. İlk kez Donders 1853'te ekspirasyonun akciğerlerin elastik recoil gücü etkisiyle meydana geldiğini ortaya koymuştur. Ancak 20 yüzyılın başlarında bu gözlem geliştirilmiştir. 1915'te Rohrer solunum kaslarının oluşturduğu güç ile hava akım hızları arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. 1812'de Laplace yüzey gerilimi ile ilgili kanunu yayınlamış olmakla birlikte alveoler yüzey geriliminin akciğerlerin elastik güçleri üzerindeki etkilerinin belirlenmesi ancak 1950'lerde olmuştur. Avery ve Mead 1959'da sürfaktanın fizyolojik ve kimyasal özelliklerini saptamışlardır. Bu yıllarda akciğerin viskoelastik özelliklerini aydınlatan pek çok araştırma yayınlanmıştır (158,165,166). Milic-Emili ve Mead 1964'te plevra basıncını özefagus balon kateteriyle ölçmüşlerdir (158,167).

Ekspirasyon havası volümünü zamanla ilişkilendiren zorlu vital kapasite ölçümü ilk kez 1919'da Strohl tarafından gerçekleştirilmiştir. 1932'de Jansen, Knipping ve Stromberger dinamik bir parametre olan maksimum solunum kapasitesini (MBC) zorlu vital kapasiteden hesaplamışlardır. 1933'te ise Hermannsen maksimal istemli ventilasyonu (MVV) ölçmüştür (165,166). Birinci saniyede atılan zorlu ekspirasyon volümünü (FEV1) solunum fonksiyonları alanına koyan bilim adamı ise 1948'de bu ölçümü yapan Fransız farmakolog Robert Tiffeneau'dur. FEV1 zor bir manevra olan maksimum solunum kapasitesinin yerini alması amacıyla geliştirilmiştir. Tiffeneau geliştirdiği bu parametreye Fransızca olarak CPUE (capacite pulmonaire utilisable a l'effort) adını vermiş, 1954'de Paris'te Saint-Antoine Hastanesinde yapılan bir toplantıda bu parametrenin adı VEMS (volume expiratoire maximum seconde - ilk saniyede zorlu ekspirasyon volumu) olarak değiştirilmiş ve VEMS/CVx100 oranı (Tiffeneau indeksi) da önerilmiştir. 1957'de ise İngiliz Toraks Cemiyeti (BTS) Anglosakson dilinde bu parametreye FEV1 adını vermiştir. Halen birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü Fransızca'da VEMS, İngilizce'de FEV1 olarak anılmaya devam etmektedir. Tiffeneau 1957'de yayınladığı bir monografda FEV1 mutlak değerinin ventilatuar defektin düzeyi konusunda bilgi verdiğini, FEV1/VC oranının ise ventilatuar defektin tipini ortaya koyduğunu vurgulamıştır (158,168). FEV1 parametresinin tanımlandığı yıllardan sonra zamanla ilişkilendirilmiş volumlerin yani dinamik parametrelerin önemi kabul edilmiş ve sağlıklı bireylerde normal değerlerin belirlenmesi için pek çok çalışma yapılmıştır. Nitekim günümüzde en iyi standardize edilmiş dinamik akım hızı olarak KOAH ve astım kılavuzlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Havayolu rezistansı konusundaki ilk ciddi araştırma 1916'da Rohrer'in kadavrada aerodinamik prensipleri kullanarak havayolları çapını ölçmesidir. Bu çalışmayı izleyen 10 yılda Poiseuille kanunu laminer akıma uyarlanmış, rezistans için formüller geliştirilmiştir. Ancak havayolu rezistansı modern anlamda ilk kez

vücut pletismografiyle 1956'da DuBois ve Comroe tarafından ölçülmüştür). PEF metre ilk kez 1959'de Wright ve McKerrow tarafından geliştirilmiştir. Akım volüm halkası Fry ve Hyatt tarafından 1960'da ortaya konulmuştur (158,162).

2.2.2 Difüzyon Kapasitesi

Alveolo-kapiller membrandan gaz alışverişinin meydana geldiğini ilk kez tanınmış fizyolog Christian Borg 1891'de ortaya koymuştur. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan tek soluk yöntemi 1915'te Marie Krogh tarafından geliştirilmiş, 1954'te Comroe'nun yol göstericiliğinde Forster ve Fowler tarafından günümüzdeki haline getirilmiştir (158,165,169). Karbonmonoksitin difüzyon özellikleri konusundaki bilgiler 1957'de Roughton ve Forster tarafından daha da geliştirilmiştir. Gaz alışverişinin anatomik temeli ise Weibel tarafından ortaya konulmuştur (1963) 158,165).

2.2.3 Solunum Fizyolojisi

Solunum sisteminin işlevleri gaz alış-verişini, asit-baz dengesini, pulmoner koruyucu mekanizma ve metabolizmayı ve kan dolaşımındaki biyoaktif toksik maddelerin filtrasyonunu içerir (158).

Hava respiratuvar sisteme burun ve ağız yoluyla girer. Üst solunum yollarında filtre edilen, ısıtılan ve nemlendirilen hava trakeobronşiyal ağaca geçer. Trakeadan solunum sahasına geçildikçe total kesit alanı artacaktır. Solunum sahasında gazın hareketi sadece difüzyon ile olur.. Terminal bronşiyollerde silialar ve goblet hücreleri vardır. Respiratuvar bronşiyoller solunum sahasının başlangıçlıdır ve duvarlarında alveoller görülür (158,170,171).

İletici hava yolları ile solunum sahasına dağıtılan hava alveol vasıtası ile pulmoner kapillerlerdeki karışık venöz kanla temasa geçer. Gaz değişimi alveolo kapiller ünitede olur. Yaklaşık 300 milyon alveol ve alveol başına yaklaşık 1000 pulmoner kapiller vardır. Difüzyon için ortalama 50-100 m² yüzey alanı mevcut olup alveoller ortalama 250-300 µm çapındadır (170,171).

Solunum ünitesi (asinüs) respiratuar bronşiyoller, alveoler kanallar, atriumlar ve alveollerden oluşur. Gaz alış-verişinin yapıldığı solunum membranı şu tabakalardan oluşur.

1. Alveolü kaplayan ve sürfaktanı da içeren sıvı tabakası
2. Alveol epiteli
3. Epitelyum bazal membranı
4. Alveol epiteli ile kapiller membran arasındaki ince intersitisyel boşluk
5. Kapiller bazal membranı
6. Kapiller endotel membranı (158,170).

2.2.4 Solunum Mekanığı

Akciğerler, göğüs duvarı, göğüs kafesi, diafragma ve karın duvarı ventilatuar aygıtı oluşturur. Solunum sırasında akciğerler ve göğüs duvarı işbirliği ile hareket ederler.

İnspirasyon kasları diafragma, eksternal interkostaller ve inspirasyonun yardımcı kaslarını (skalen ve sternokleidomastoid) içerir. Diyafragma yüzey alanı yaklaşık 250 cm²'dir ve toraks ile abdominal boşluğu birbirinden ayırır. İnspirasyonun primer kasıdır. Diyafragmanın kasılması ile göğüs boşluğu düşey ve enine genişler. Eksternal interkostal kaslar toraksı lateral ve anteroposterior yönde genişletir. Yardımcı kaslar ise ilk iki kotu ve sternumu yukarı kaldırır (158,170).

2.2.5 Ventilasyon

Anatomik ölü boşluk vasıtası ile hava akciğerin gaz alış veriş bölgesine iletilir. Gaz alış veriş bölgesi kan-gaz ortak yüzeyi ve akciğer kapiller kanı ile çevrilidir.

Normal inspirasyon ile akciğere alınan veya normal ekspirasyonla verilen hava miktarı tidal volüm olarak tanımlanır. Normal ekspirasyon sonunda akciğerde kalan hava miktarı ise fonksiyonel rezidüel kapasite olarak tanımlanır. Bu değer genellikle spirometre ile helyum dilüsyon tekniği kullanılarak ölçülür (158,170,172).

2.2.6 Perfüzyon

Pulmoner arter (PA) sağ ventrikülden çıkar, 5 cm kadar sonra sağ ve sol ana dallara ayrılarak karma ven kanını akciğerlere taşır. Pulmoner arter basıncı (PAB) normal sistemik arter basıncının yaklaşık 1/6'sı kadardır.

Pulmoner arter duvar kalınlığı aortun 1/3'ü, vena cavanın ise 1/2'si kadardır. Pulmoner arter çok ince ve genişleyebilir özelliktedir. Esnekliği (kompliyansı) 7 ml/mmHg kadardır. Pulmoner arter terminal bronşiyollere kadar bronşlara eşlik eder, daha sonra alveol duvarlarında kapiller yatağını oluştururlar. Kapillerlerden çıkan kan pulmoner venler (PV) vasıtasıyla sol atriuma dökülür (158,170, 172).

2.2.7 Ventilasyon- Perfüzyon İlişkileri

Ventilasyon-perfüzyon dengesizliği hipokseminin başlıca nedenidir. Gaz alış verişinin bozulmasının ana nedenlerinden olan hipoventilasyonda alveolar ventilasyonunun azalması hipoksemi ve hiperkapniye neden olur. Solunum merkezini deprese eden ilaçların (morfin, barbitürat) alınması, göğüs duvarı zedelenmeleri, beyin sapı hastalıkları, solunum kaslarının paralizi, miyastenia gravis, göğüs kafesi hastalıkları, Pickwickian sendromu gibi akciğerlerin normal olduğu hastalıklarda ve kronik akciğer hastalıklarında hipoventilasyon oluşur (158,170,172).

Ventilasyon-perfüzyon oranı kantitatif olarak V/Q şeklinde ifade edilir. Apekten tabana inildikçe V/Q oranı düşer. Ortalama V/Q oranı 0,8'dir.

2.2.8 Solunum Fonksiyon Testi ve Sınıflandırılması

Solunum fonksiyon testleri (SFT), bir kişinin havayı zamanla ilişkili olarak nasıl soluduğunu belirleyen, yani akciğer işlevlerini sayısal olarak ölçen fizyolojik testlerdir. Hastalıkların solunum fonksiyonlarına etkisinin saptanması, obstrüktif, restriktif, mikst tip bozukluğunun ayrımı, preoperatif değerlendirme, hastalık seyri ve prognozu, tedaviye cevabın değerlendirilmesi, iş göremezlik derecesinin belirlenmesi, ilaçlara (amiodaron, bleomisin..vb) ikincil oluşabilecek akciğer hasarının tedavi öncesi ve sonrasında yapılacak ölçümlerle gösterilmesi amacıyla kullanılır. Kontrendikasyonları; nedeni bilinmeyen hemoptizi, pnömotoraks, unstabil anjina, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü veya pulmoner emboli, torasik, abdominal veya serebral anevrizma, yakın zamanda geçirilmiş göz operasyonu, ağır bulantı ve kusma atakları, yakın zamanda geçirilmiş torasik ve abdominal cerrahiler oluşturmaktadır (158,170,173).

Solunum fonksiyon testleri "Spirometri" denen aletlerle yapılır. Spirometri hava akımı kısıtlanmasını ölçmede kolay, tekrarlanabilen, standart ve objektif bir yöntemdir (158).

Testlerin uygulanmasında ve elde edilen sonuçların geçerliliğinde hastanın yeterli gayreti ve uyumu göstermesi önemlidir. Bunu sağlamak için de testleri uygulayan, hastayı ve manevraları yönlendiren teknisyenin bu konuda eğitilmiş ve deneyimli olması gereklidir. Kullanılan spirometrenin de kalibrasyonunun tavsiye edilen sıklıkta yapıldığından emin olunmalıdır. Aksi takdirde elde edilen sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir (158,174,175).

Test sırasında hasta oturur pozisyonundadır. Teste başlamadan önce hastaya işlem sırasıyla anlatılır, ardından plastik bir mandal ile burun delikleri kapatılarak tüm nefesi ağızdan alması söylenir, böylece burundan soluk alıp vermesi engellenir. Hasta cihazın ucunda bulunan ve sadece kendisinin kullanacağı tek kullanımlık karton bir ağızlıktan rahat bir şekilde nefes alıp verir, bu şekilde test başlamış olur (158,174,175).

Test üç aşamadan oluşmaktadır: Testi yapan hekim ya da teknisyen, hastaya öncelikle normal nefes alıp vermesini ve ardından kuvvetli ve derin bir nefes alıp hızla boşaltılmasını söyler. Bu işlem yaklaşık dört defa tekrarlanır. Son aşamada hastaya koşup da yorulmuş gibi hızlı ve derin nefes alıp vermesi söylenir. Test sonucu, bu yapılan manevralar tamamlandıktan hemen sonra alınır (158,174,175).

Solunum fonksiyon testleri “Dinamik ventilasyon testleri”, “Statik ventilasyon testleri”, “Difüzyon testleri” ve “Arter kan gazları” nı kapsamaktadır. Klinik pratikte en sık kullanılan test ise “dinamik ventilasyon testleri” dir.

Dinamik ventilasyon testlerinden elde edilen ve SFT yorumlanmasında en sık kullanılan parametreler “zorlu vital kapasite” (forced vital capacity-FVC), “birinci saniyedeki zorlu soluk verme hacmi”dir (forced expiratory volume in one second-FEV1). Zorlu vital kapasite efor kullanarak derin ve zorlu bir soluk almanın ardından zorlu, hızlı ve derin bir soluk verilerek akciğerlerden çıkartılabilen hava hacmidir. Bu manevradan elde edilen hacim zaman eğrisindeki diğer bir parametre ise FEV1’dir. FEV1 zorlu soluk verişin ilk bir saniyesi içinde dışarı atılan hava hacmidir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında düşer. Akım hacim eğrisi spirometrik traseden elde edilmektedir. Akım hacim eğrisinin incelenmesi akciğerlerde oluşturulan akımı etkileyen faktörleri yorumlamamıza yardım eder ve olası patoloji hakkında bilgi verir. Akım hacim eğrisinin en üst noktası maksimum soluk verme akım hızını gösterir (peak expiratory flow-PEF). Tepe akım hızı olarak da isimlendirilen PEF büyük hava yollarının çapını ve soluk verme kaslarının aktivitesini yansıtır. Akım hacim eğrisinin farklı modelleri, toraks içi obstrüksiyonda (astım, KOAH gibi), restriktif akciğer hastalıklarında

(parankim hastalıkları, solunum kaslarının hastalıkları, toraks duvarı hastalıkları, akciğer ödemi, konjestif kalp yetersizliği gibi) ve toraks dışı solunum yolu darlıklarında (trakea obstrüksiyonu, ses teli paralizisi gibi) tanısaldır (158,170,176,177). Solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi, ölçülen değer, sağlıklı kişilerden elde edilen kaynak (beklenen/predicted) değerlerle karşılaştırılması esasına dayanır. Beklenen değerler aynı antropometrik (yaş, cinsiyet, boy gibi) ve etnik özellikleri olan “normal” veya “sağlıklı” bireylerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Ventilasyon testlerinin değerlendirmesine klasik olarak öncelikle hastanın SFT manevrasını uygun yapıp yapmadığı değerlendirilerek başlanır. İlk olarak zorlu soluk verme süresine bakılmalıdır. Bu süre altı saniyeden kısa olmamalıdır. Bu süre testlerde hacim-zaman grafiği ile veya FET (zorlu soluk verme süresi) olarak gösterilmektedir. Altı saniyeden kısa süreli manevralarla çıkan sonuçlar sağlıklı değildir. İkinci adım, akım hacim eğrisinin incelenmesidir. Bu eğri hem hastanın teste uyumu, hem de olası patolojinin tipi konusunda fikir verir. Test sırasında öksürük veya hava kaçağı gibi olayların yol açtığı artefaktların varlığı da bu eğriden anlaşılabilir. Daha sonra sırasıyla FEV1/FVC oranı ve FVC değerlerine göre patolojiler kategorize edilerek olası tanılara yönlenebilir. Ventilasyona ait bozukluklar, obstrüktif veya restriktif olarak iki grupta incelenebilir. FEV1/FVC düşmüş, FVC normale obstrüktif bir bozukluktan; FEV1/FVC normal, FVC düşmüşse restriktif bir bozukluktan; FEV1/FVC ve FVC birlikte düşmüşse mikst tip yani hem obstrüktif hem de restriktif bozukluktan söz edilebilir (158,170,176,177). Obstrüktif hastalıkların FEV1’e göre ağırlığı değerlendirilirken beklenen FEV1 değerinin %70’den fazla olması hafif, %60-69 arası olması orta, %50-59 arası olması orta derecede ağır, %35-49 arası olması ağır ve %35’ten az olması da çok ağır olarak tanımlanır (174-177).

Pulmoner fonksiyon testi laboratuvarlarında difüzyonun ölçümü, alveol ile pulmoner kapiller kan arasındaki gaz transferi hakkında bilgi sağlamaktadır. Difüzyon kapasitesi gazların kan-gaz bariyerinden difüzyon hızları ve kandaki kimyasal reaksiyonların hızları ile belirlendiğinden oksijen (O₂) ve karbonmonoksit (CO) için difüzyon kapasitesi farklılık gösterir. DLCO; inspire edilen CO’in alveollerden kana transferi olup karmaşık bir süreçtir ve alveoler ventilasyonla kapiller perfüzyonun dağılım ilişkisi, alveolo kapiller membranın özellikleri, CO’ in hemoglobine afinitesi ve belki de en önemlisi pulmoner kapiller kan volümü ile yakın ilişki içindedir. Difüzyon testinde bir bozukluk olması için ya yüzey kaybı (yüzeyin azalması alveoler volümün arttığı amfizem komponenti belirgin KOAH veya volüm ve yüzey kaybının birlikte olduğu restriktif tipte bozukluk) ya da intersitisyel alanda değişim olması gerekir (158,170,176,177). DLCO ölçümü için yaygın olarak kullanılan teknikler Tek

soluk (single-breath), steady-state ve rebreathing yöntemleri olup bunlar içinde en fazla tek soluk yöntemi kullanılmaktadır.

Tek soluk yönteminde, hasta oturur pozisyonda burun klipsi takılı olarak cihazın ağız parçasından tidal volüm seviyesinde solunum yapmaktayken önce yavaş bir ekspirasyon ile rezidüel volüm seviyesine kadar soluk verir. Ardından total akciğer kapasitesine kadar %0,3 CO içeren gaz karışımından hızlı bir inspirasyon yapan hastaya 10 sn soluk tutturulur. Bu aşamadan sonra tekrar cihazın içine ekspirasyon yapan hastanın soluk havası bir analizörden geçirilerek CO konsantrasyonu ölçülür ve inspire edilen havadaki CO konsantrasyonlarından kana transfer olan CO miktarı saptanır (158,170,176,177).

DLCO ölçümü için kullanılan diğer bir yöntem de intrabreath yöntemidir. Bu yöntemde hasta vital kapasite manevrasını yaptıktan sonra rezidüel volüm seviyesine kadar ekspirasyon yapar ve hızla %0,3 CO, %15 helyum, %21 oksijen ve bunlara ilave olarak nitrojen içeren gaz karışımından inspirasyon yapar. Üç saniye nefesini tutan hasta daha sonra sabit bir akım hızı ile ekspirasyon yapmaya başlar ve bu esnada CO, helyum konsantrasyonları ve hava akım hızları cihaz tarafından sürekli ölçülür ve bu ölçümlerden DLCO hesaplanır (158,170,176,177). DLCO test sonuçları değerlendirilirken % 140 üzeri yüksek, %81-140 normal, %76-80 sınırdaki düşük, %61-75 hafif derecede azalma, % 41-60 orta derecede azalma, %40 altı ise ileri derecede azalma olarak tanımlanır (Tablo 2.4) (174-177).

Tablo 2.4: DLCO Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

DLCO Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi	
Yüksek	>140
Normal	%81-140
Sınırdaki düşük	%76-80
Hafif derecede azalma	%61-75
Orta derecede azalma	%41-60
İleri derecede azalma	<%40

2.2.9 Akciğer Volümleri

Akciğerlerin tek kompartmanlarına volüm, birden fazla kompartmanlarına kapasite denir. Spirometrik inceleme ile, sadece akciğere giren ve çıkan hava volümleri ölçülebilir. Oysaki akciğer, tümüyle kollabe olmasını önlemek amacıyla, zorlu bir ekspirasyon sonunda, içinde belli bir miktarda hava kalmasına olanak sağlayacak ölçüde toraks kafesine bağlıdır. İşte bu zorlu ekspirasyon sonrası akciğerde kalan bu hava miktarına rezidüel volüm (RV) denir. Total akciğer kapasitesi (TLC) de bu rezidüel volüm ile kapasitenin (FVC) toplamına eşittir. Basit spirometre ile ölçemediğimiz bu RV (dolayısıyla TLC)'ü ölçebilmek için ek testlere gereksinim vardır ve bu testlere de genel olarak akciğer volüm ölçümleri denir (158,170,178).

Tablo 2.5: Akciğerde Volüm ve Kapasiteler

Tidal volüm (TV): İstirahatte her solukta alınan hava hacmi
İnspiratuvar Rezerv Volüm (IRV): Normal bir inspirasyondan sonra zorlu bir inspirasyon ile alınan hava hacmi
Ekspiratuvar Rezerv Volüm (ERV): Normal bir ekspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyon ile çıkarılan hava hacmi.
Rezidüel Volüm (RV): Maksimal bir ekspirasyondan sonra akciğerde kalan hava hacmi.
Vital Kapasite (VC): Maksimal bir inspirasyondan sonra yapılan maksimal ekspirasyon ile çıkarılan hava hacmi. (İK+ERV)
Total Akciğer kapasitesi (TLC): Maksimal bir inspirasyon sonrası akciğerlerde bulunan hava hacmi (VC+RV)
Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRC): İstirahatteki ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava hacmi. (RV+ERV)
İnspiratuar Kapasite (İK): İstirahatteki bir ekspirasyondan sonra yapılan derin bir inspiyumla alınan hava hacmi

2.2.10 Solunum Fonksiyon Testi Endikasyonları

2.2.10.1 Spirometre

Solunum fonksiyon testleri için en fazla endikasyon konulan testtir. Obstrüktif akciğer hastalıklarının tanısında altın standarttır.

2.2.10.2 Spirometre endikasyonu;

- A. Akciğer hastalığının varlığının incelenmesi,
 - 1. Solunumsal yakınmaların varlığında (öksürük, kronik balgam çıkartma, dispne, ortopne, wheezing)
 - 2. Fizik muayenede solunumsal bulgunun var olması halinde (solunum seslerinde azalma, wheezing ve stridor gibi ek seslerin duyulması, göğüs kafesi anomalisinin varlığı)
 - 3. Akciğerlerle ilgili olabilecek anormal laboratuvar verisinin saptanması (akciğer grafisinde veya bilgisayarlı toraks tomografisinde, arter kan gazlarında, oksimetrik ölçümlerde anormal verilere erişilmesi)
 - 4. Ağır efor gerektiren fizik aktivitelerden önce.
- B. Var olan akciğer hastalığını kantitatif olarak değerlendirmek,
 - 1. Akciğer hastalıkları (KOAH, astım, kistik fibrozis, solunum sisteminin restriktif hastalıkları)
 - 2. Kardiyak hastalıklar (Konjestif kalp yetmezliği)
 - 3. Nöromusküler hastalıklar (Gullian Barre sendromu vb).
- C. Mesleki veya çevresel maruziyetin sonuçlarını ölçmek,
 - 1. Sigara
 - 2. Çalışılan veya yaşanan ortamda var olan zarar verici gaz ve duman
- D. Uygulanan tedavinin pozitif ve negatif sonuçlarını değerlendirmek,
- E. Cerrahi girişimlerin risklerini belirlemek (preoperatif değerlendirme),
- F. Maluliyet-yetersizlik durumlarının saptanması,
- G. Akciğer sağlığı ve hastalıkları ile ilgili epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda da spirometre endikasyonu vardır (158,170).

2.2.10.3 Volümler

Spirometrik ölçüm esnasında VC veya FVC ve onların fragmanları olan VT, ERV, IRV ve IC ölçülmektedir. Restriktif akciğer hastalıklarında VC, FVC ve TLC azalmaktadır. Akciğer volüm ölçümleri;

- A. Restriktif hastalıklara tanı koymada ve özellikle hastalığın şiddetini belirlemede
- B. Restriktif paterni obstrüktiften ayırmada,
- C. Tedavi sonuçlarını değerlendirmede,

1. Akciğer transplantasyonu ve akciğer rezeksiyonu öncesi
 2. Radyoterapi ve kemoterapinin etkilerinin değerlendirilmesi
 3. Bronkodilatatör ve steroid yanıtının değerlendirilmesi
- D. Cerrahi girişim sonrası ortaya çıkacak olan volüm kaybını ve sonuçlarını preoperatif değerlendirmede,
- E. Aşırı havalanmayı değerlendirmede, endikedir (158,170).

2.2.10.4 Difüzyon kapasitesi

Solunum fonksiyon testleri laboratuvarlarında sık kullanılan testlerdendir. Test esnasında hem akciğer volümü ölçülmeli hem de düşük konsantrasyonda CO'in hemoglobin tarafından bağlanan bölümü ölçülmelidir. En sık tek soluk tekniği kullanılır (158,170).

Karbonmonoksit difüzyon testi;

- A. Akciğerlerin parankimini etkileyen hastalıkları izlemede,
 1. Asbest, silika benzeri inorganik tozlar,
 2. Alerjik alveolite sebep olan organik materyal,
 3. Adriamisin, bleomisin gibi ilaçlar
- B. Akciğerleri etkileyen sistemik hastalıklarda akciğer tutulumunu sptomada ve izlemede,
 1. Sarkoidoz
 2. Romatoid artrit
 3. Sistemik lupus eritematozus
 4. Sistemik skleroz
- C. Obstrüktif hastalıkları değerlendirme ve izlemede,
- D. Kardiyovasküler hastalıkları değerlendirmede,
- E. İntersitisyel akciğer hastalıklarında yetersizliği kantitatif olarak değerlendirmede,
- F. Pulmoner hemorajileri, polistemi ve sol-sağ şantları değerlendirmede endikedir (158,170).

2.2.11 Solunum Fonksiyon Testi Rölatif Kontrendikasyonları

Solunum fonksiyon testlerinin kesin kontrendikasyonları bulunmamakla birlikte aşağıda belirtilen durumlarda yapılmaması gerekmektedir.

1. Hemoptizi
2. Pnömotoraks
3. Akut bulantı ve kusma
4. Unstabil kardiyovasküler durum
5. Yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya pulmoner emboli
6. Torasik, abdominal veya serebral anevrizma
7. Yeni geçirilmiş toraks veya batin veya göz cerrahisi (158,170).

2.2.12 Solunum Fonksiyon Testi Komplikasyonları

Spirometre güvenli bir tanı yöntemi olmakla birlikte aşağıda belirtilen komplikasyonlar ender olarak bildirilmiştir.

1. Pnömotoraks
2. İntrakraniyal basınç artışı
3. Baş dönmesi, bayılma
4. Göğüs ağrısı
5. Paroksizmal öksürük
6. Enfeksiyon bulaşı (özellikle nazokomiyal)
7. Bronkospazm
8. Desatürasyon (158,170).

3. MATERYAL VE METOT

Çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan 10.07.2015 tarih ve 15/90 sayılı karar ile etik kurulu onayı alınmıştır.

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bölümü'nde, 1998-2015 yılları arasında Tel Hashomer tanı kriterlerine göre AAA tanısı konmuş 5-18 yaş arası çocuklar ile Genel Pediatri polikliniğine başvuran, bilinen kronik hastalığı, solunum problemi olmayan, fiziksel, mental ve ruhsal açıdan solunum fonksiyon testi yapmasına engel olabilecek herhangi bir durumu olmayan 5-18 yaş arası sağlıklı çocuklar alındı. Çalışma için retrospektif olarak 180 hasta arandı, 130 hastaya ulaşılabildi ve bunlardan 72'si çalışmaya katılmayı kabul etti. Çalışmaya 72'si AAA, 69'u kontrol grubu olmak üzere toplam 141 kişi alındı. Toplam erkek sayısı 63, toplam kız sayısı ise 78'di. AAA hastalarının 36'sı erkek, 36'sı kızdı. Çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler ve aileleri, AAA ve solunum fonksiyon testi hakkında, çalışmanın içeriğini anlatan onam formu ile bilgilendirildi. Olur alınanlar çalışmaya dahil edildi. Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayanlar ve solunum fonksiyon testinin tüm aşamalarını yapamayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin boy ve vücut ağırlığı ölçüldü. Yaşı, herhangi bir şikayeti olup olmadığı, AAA dışında kronik hastalığı olup olmadığı sorgulandı. Bütün hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayenede üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu olduğunu düşündüren bulguları olanlara test yapılmadı. Hasta grubunun, atak dışı dönemde bakılan beyaz küre sayısı, ESH, CRP, fibrinojen, MPV ve serum amyloid A (SAA) düzeyleri kayıt edildi. Retrospektif olarak dosyaları taranarak, atakta oldukları bir dönemdeki beyaz küre sayısı, ESH, CRP, fibrinojen ve MPV değerleri de kaydedildi.

Solunum fonksiyon testi V-max marka ve master screenpft model spirometre cihazı ile aynı kişi tarafından yapıldı. Her gün testlere başlamadan önce cihazın kalibrasyonu yapıldı. Test öncesi, hastalara, yapılacak manevralarla ilgili bilgi verildi. Hastalara sırasıyla dinamik ventilasyon testi, difüzyon ve akciğer kapasitesi ölçümü için olmak üzere 3 ayrı test yapıldı. Spirometre yapılmadan önce hastalar bilgilendirildi ve ilk kez o hasta tarafından kullanılacak ve imha edilecek ağızlık aletin giriş bölümüne yerleştirildi. Sonra da dişleri ile ısırılmayacak şekilde dudakları ile iyice sararak ağıza yerleştirildi ve dudaklar hava kaçağı olmayacak şekilde iyice kapatıldı. Spirometre cihazına ağızlık yardımı ile bağlanan hastanın burnu ölçüm öncesinde yumuşak bir mandalla kapatıldı. Hastalarımız önce sakin bir şekilde

nefes alıp verirken nefes vermenin sonunda teknisyenin kontrolüyle zorlu, derin ve hızlı bir nefes aldılar. Teknisyenin hızlı, zorlu ve sonuna kadar nefes ver komutu ile de nefes verdiler. Nefes verme işlemi en az 6 saniye sürdü ve bu işlem en az 3 kez tekrarlanarak elde edilen en iyi değerler kaydedildi. DLCO testi için tek soluk yöntemi kullanıldı (V-max marka ve master screenpft model spirometre cihazı kullanıldı). Spirometrik ölçümlerden elde edilen, hasta ve kontrol grubuna ait FEV1, FEVC, TLC, DLCO ve DLCO/VA değerleri, Avrupa Solunum Birliği'nin yaşa, boya ve cinsiyete göre belirlemiş olduğu beklenen değerleriyle karşılaştırıldı.

3.1 İstatistiksel Metod

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasındaki sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım ön şart varsayımı sağlandığında Tek Yönlü Varyans Analizi ve Student T testi; parametrik dağılım ön şartı sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında da ki-kare testi kullanıldı. Çalışmadaki her bir mutasyon grubu için "Propensity score matching" yöntemi ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi benzer, 1:2 kontrol grubu seçilerek gruplar ayrıca değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Toplamda 72 AAA tanılı hasta ve 69 kontrol grubu olmak üzere 141 çocuk çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun 36'sı kız (%50), 36'sı erkek (%50), kontrol grubunun ise 42'si kız (%62), 27'si erkek (%38) idi (Tablo 4.1). Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla 11,4±3,4 yıl (5-17) ve 11,8±3,1 yıl (5-17) iken, vücut ağırlığı ortalamaları sırasıyla 42,7±17,2 kg (18-86) ile 42,7±15,8 kg (20-91) ve boy ortalamaları 145,6±18,4 cm (109-180), 149±16,3 cm (116-184) idi. Yaş, boy, vücut ağırlığı ve cinsiyet dağılımı açısından hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.1 : Hasta ve Kontrol Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Hasta (n=72)	Kontrol (n=69)	p
Erkek	36 (%50)	27 (% 38)	0,236
Kız	36 (%50)	42 (% 62)	

Tablo 4.2 : Hasta ve Kontrol Grularına Ait Demografik Özellikler

	Hasta (n=72)		Kontrol (n=69)		p
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	11,4±3,4	11 (5-17)	11,8±3,1	12 (5-17)	0,312
Boy (cm)	145,6±18,4	146 (109-180)	149±16,3	149 (116-184)	0,267
Vücut Ağırlığı (kg)	42,7±17,2	40 (18-86)	42,7±15,8	40 (20-91)	0,985

Hastalar genetik mutasyonları açısından homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot olarak 3 gruba ayrıldı. Homozigot mutasyonu olan hasta sayısı 19 (%26,4), heterozigot mutasyonu olan hasta sayısı 24 (%33,3) ve birleşik heterozigot mutasyonu olan hasta sayısı 29 (%40,3) olarak saptandı. Homozigot mutasyonu olan kız hasta sayısı 10 (%52,6), erkek hasta sayısı 9 (%47,4), heterozigot mutasyonu olan kız hasta sayısı 9 (%37,5), erkek hasta sayısı 15 (%62,5) ve birleşik heterozigot mutasyonu olan kız hasta sayısı 17 (%58,6), erkek hasta sayısı ise 12 (%45) bulundu. Her üç grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,248$) (Tablo 4.3). Hastaların demografik verilerine bakıldığında yaş açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p=0,444$, $p=0,141$), boy ve vücut ağırlığı açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.3: Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Homozigot (n= 19)	Heterozigot (n= 24)	Birlesik Heterozigot (n= 29)	p
Erkek	9 (%47,4)	15 (%62,5)	12 (%45)	0,248
Kız	10 (%52,6)	9 (%37,5)	17 (%55)	

Tablo 4.4: Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Demografik Özellikleri

	Homozigot (n=19)		Heterozigot (n=24)		Birleşik Heterozigot (n=29)		p
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	10,6±3,5	10,5 (5-17)	11,4±3,2	11,5 (6-17)	11,8±3,5	11,5 (5-17)	0,444
Boy (cm)	135,8±15,9	135 (109-160)	147,4±18,5	152,5 (116-176)	150,3±17,9	153 (112-180)	0,024
Vücut Ağırlığı (kg)	33,9±12,1	32,5 (18-53)	46,6±19,5	44 (18-81)	44,9±16,5	48 (19-86)	0,039

Hasta grubunun dosyaları taranarak MEFV mutasyon analizlerine bakıldı. Hastaların MEFV gen mutasyon sonuçları tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Hasta Grubuna Ait MEFV Gen Mutasyonu Sonuçları

Mutasyon	Genotip	Sayı (%)	
Homozigot	M694V	10 (% 13.9)	
	E148Q	1 (% 1.4)	
	R202Q	4 (% 5.5)	
	M680I	2 (% 2.8)	
	G138G	1 (% 1.4)	
	A744S	1 (% 1.4)	
Heterozigot	M694V	5 (% 6.9)	
	E148Q	9 (% 12.5)	
	R202Q	5 (% 6.9)	
	V726A	4 (% 5.5)	
	M680I	1 (% 1.4)	
Birleşik Heterozigot	M694V/V726A	6 (% 8.4)	
	M694V/R202Q	4 (% 5.5)	
	M694V/E148Q	5 (% 6.9)	
	R202Q/E148Q	4 (% 5.5)	
	A165A/G138G	3 (% 4.3)	
	A165A/R202Q	2 (% 2.8)	
	M694V/A165A	2 (% 2.8)	
	M694V/M680I	1 (% 1.4)	
	V726A/R314R	1 (% 1.4)	
	E148Q/V726I	1 (% 1.4)	

Hasta grubunun, dosyaları retrospektif taranarak atak esnasında bakılan ortalama beyaz küre sayısı $8800 \pm 3317/\text{mm}^3$ (4480-19700), ESH $27,18 \pm 22,60$ mm/saat (1-98), CRP $37,4 \pm 57,4$ mg/L (3-318), fibrinojen değeri $3,9 \pm 1,5$ g/L (2,1-9,9), MPV $7,9 \pm 1,8$ fL (5,3-14,7), atak dışı dönemde (başvuru anında) bakılan ortalama beyaz küre sayısı $8198 \pm 1843,4/\text{mm}^3$ (5000-13520), ESH değeri $11,90 \pm 11,50$ mm/saat (1-53), CRP $8,5 \pm 19,4$ mg/L (3-152), fibrinojen

2,7±0,7 g/L (1,4-5,0), MPV 9,8±1 fL (6,6-12,3), SAA 9,2±11,4 mg/L (3,2-63,4) olarak saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Hasta Grubuna Ait Atak Esnasında ve Atak Dışı Dönemdeki Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Atak Esnasında		Atak Dışı Dönemde		p
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Beyaz Küre (mm ³)	8800±3317	8000 (4480-19700)	8197±1843	8090 (5000-13520)	0,433
ESH (mm/saat)	27,18±22,60	23,00 (1-98)	11,90±11,50	8 (1-53)	0,0001
CRP (mg/L)	37,4±57,4	9,6 (3-318)	8,5±19,4	3,4 (3-152)	0,0001
Fibrinojen (g/L)	3,9±1,5	3,7 (2,1-9,9)	2,7±0,7	2,5 (1,4-5)	0,0001
MPV (fL)	7,9±1,8	7,5 (5,3-14,7)	9,8±1	9,8 (6,6-12,3)	0,0001

Hastaların atak esnasında bakılan beyaz küre sayıları ile atak dışı dönemde bakılan beyaz küre sayıları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,433). ESH, CRP ve fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında, hastaların atak esnasında bakılan değerlerinin atak dışı dönemde bakılan değerlerinden daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,0001). MPV değerlerine bakıldığında ise atak esnasında bakılan MPV değerlerinin, atak dışı dönemde bakılan değerlerden daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,0001) (Tablo 4.6).

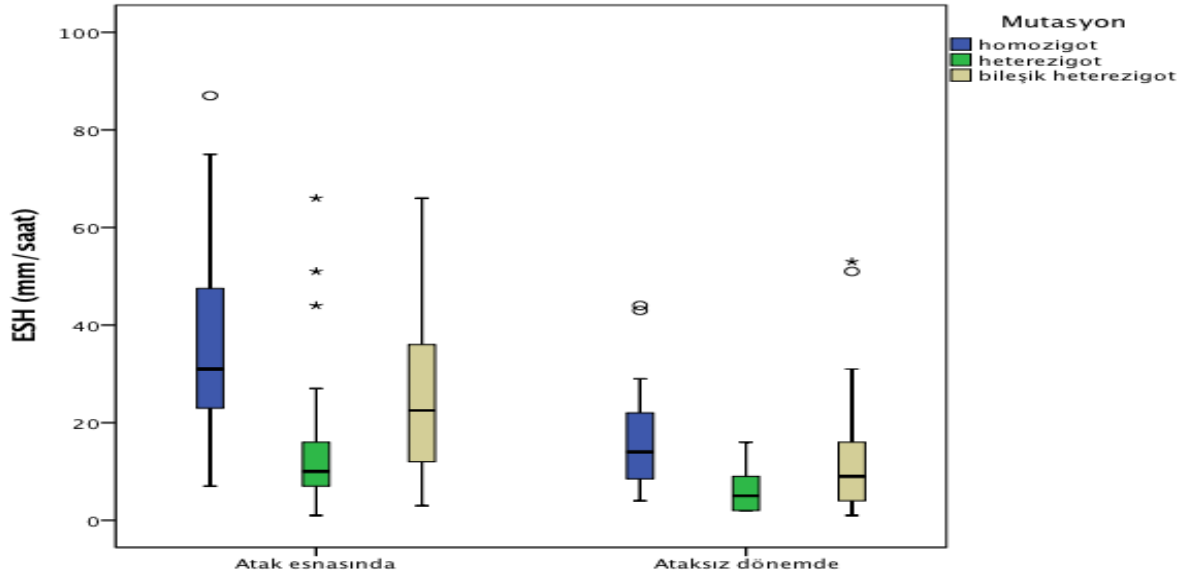
Homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot grubun retrospektif olarak dosyaları taranarak atak esnasında bakılan beyaz küre değerleri sırasıyla 10000±3848/mm³ (5270-19700), 7910±2787/mm³ (4480-18700) ve 8791±3248/mm³ (4700-19390) olarak saptandı. ESH değerleri sırasıyla 37,80±24,10 mm/saat (7-87), 16,70±17,20 mm/saat (1-66) ve 28,20±22,40 mm/saat (3-98) olarak saptandı. CRP ortalama değerleri 49,7±61,4 mg/L (3-187), 17,9±30,4 mg/L (3-114) ve 44,1±67,9 mg/L (3-318) olarak saptandı. Fibrinojen değerleri sırasıyla 3,5±1,3 g/L (2-7) , 3,2±1,6 (2-9) g/L ve 3,6±1,4 (2-9) g/L olarak saptandı. MPV değerlerine sırasıyla bakıldığında 7,3±1,9 (5-12) fL, 7,5±2 (5-14) fL ve 7,5±1,5 (6-11)

fL olarak saptandı (Tablo 4.7). Atak esnasında bakılan beyaz küre sayısı, CRP, fibrinojen ve MPV değerlerinde her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). ESH değerlerinde ise her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,003$). Homozigot grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Şekil 4.1) (Şekil 4.2) (Şekil 4.3).

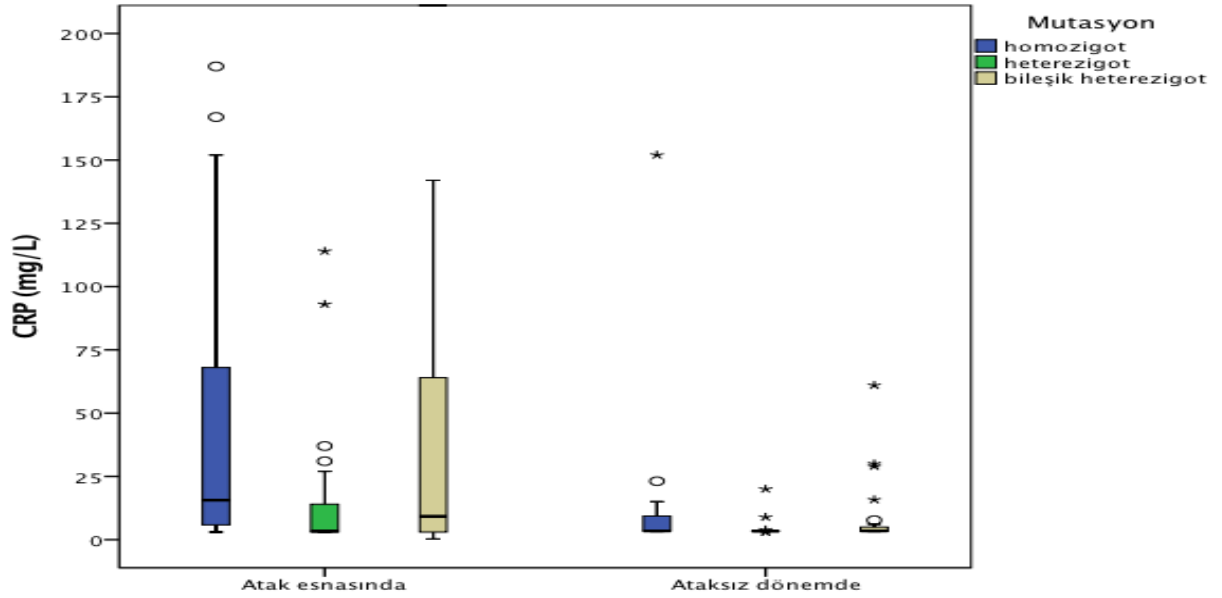
Tablo 4.7: Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Atak Esnasında ve Atak Dışı Dönemde Bakılan Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Homozigot (n=19)		Heterozigot (n=24)		Birleşik Heterozigot (n=29)		p
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Beyaz Küre* (mm ³)	10000±3848	9620 (5250-19700)	7910±2787	7790 (4480-18700)	8791±3248	8440 (4700-19390)	0,160
Beyaz Küre** (mm ³)	8362±1663	8310 (5770-12770)	8034±1804	8190 (5690-12260)	8228±2044	7995 (5000-13520)	0,833
ESH* (mm/saat)	37,80±24,10	32,50 (7-87)	16,70±17,20	10 (1-66)	28,20±22,40	24 (3-98)	0,003
ESH** (mm/saat)	17,30±11,90	14 (4-44)	6,40±4,30	5 (2-16)	12,70±13,40	10 (1-53)	0,002
CRP* (mg/L)	49,7±61,4	16 (3-187)	17,9±30,4	3 (3-114)	44,1±67,9	15 (3-318)	0,094
CRP** (mg/L)	14,5±34,8	3 (3-52)	3,9±3,6	3 (3-20)	7,8±12,6	3(3-61)	0,035
Fibrinojen* (g/L)	3,5±1,3	4 (2-7)	3,2±1,6	3 (2-9)	3,6±1,4	3 (2-9)	0,190
Fibrinojen** (g/L)	2,7±1	2,5 (1-5)	1,9±0,7	2 (1-3)	2,2±0,7	2 (1-4)	0,024
SAA** (mg/L)	10,5±8,8	7,5 (3-34)	5,9±6,3	3 (3-69)	10,3±16,7	3 (3-63)	0,05
MPV* (fL)	7,3±1,9	7 (5-12)	7,5±2	7 (5-14)	7,5±1,5	7,5 (6-11)	0,716
MPV** (fL)	9,5±1	9 (8-12)	9,0±1,1	9 (6-11)	9,3±1,2	9 (7-11)	0,391

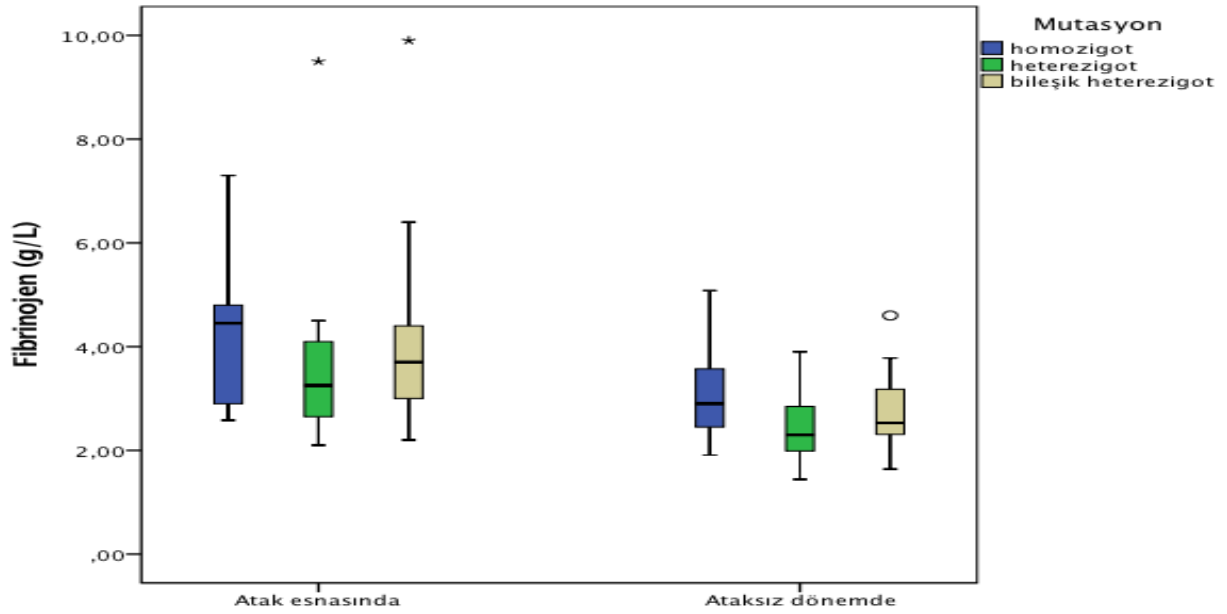
* Atak esnasında bakılan değerler. ** Atak dışı dönemde bakılan değerler.



Şekil 4.1: Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Atak Esnasında ve Atak Dışı Dönemdeki ESH Dağılımı.

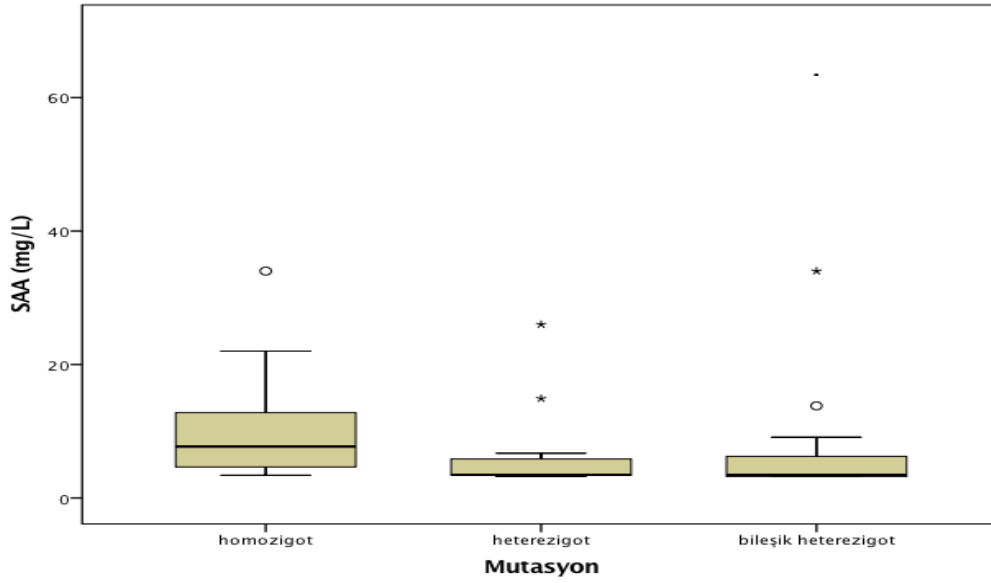


Şekil 4.2: Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Atak Esnasında ve Atak Dışı Dönemdeki CRP Dağılımı.



Şekil 4.3: Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Atak Esnasında ve Atak Dışı Dönemdeki Fibrinojen Dağılımı.

Homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot grubun atak dışı dönemde bakılan ortalama beyaz küre değerleri sırasıyla $8362 \pm 1663/\text{mm}^3$ (5770-12770), $8034 \pm 1804/\text{mm}^3$ (5690-12260) ve $8228 \pm 2044/\text{mm}^3$ (5000-13520) olarak saptandı. ESH ortalama değerleri sırasıyla $17,30 \pm 11,90$ (4-44) mm/saat, $6,40 \pm 4,30$ (2-16) mm/saat ve $12,70 \pm 13,40$ (1-53) mm/saat olarak saptandı. CRP ortalama değerleri sırasıyla $14,5 \pm 34,8$ (3-82) mg/L, $3,9 \pm 3,6$ (3-20) mg/L ve $7,8 \pm 12,6$ (3-61) mg/L olarak saptandı. Fibrinojen ortalama değerleri $2,7 \pm 1$ (1-5) g/L, $1,9 \pm 0,7$ (1-3) g/L ve $2,2 \pm 0,7$ (1-4) g/L olarak saptandı. MPV ortalama değerleri sırasıyla $9,5 \pm 1$ (8-12) fL, $9,0 \pm 1,1$ (6-11) fL ve $9,3 \pm 1,2$ (7-11) fL olarak saptandı. SAA değerleri sırasıyla $10,5 \pm 8,8$ (3-34) mg/L, $5,9 \pm 6,3$ (3-69) mg/L ve $10,3 \pm 16,7$ (3-63) mg/L olarak saptandı (Tablo 4.6). Atak dışı dönemde bakılan beyaz küre değerlerinde her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). ESH, CRP ve fibrinojen değerlerinde ise her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p = 0,002$, $p = 0,035$, fibrinojen = $0,024$) (Şekil 4.1) (Şekil 4.2) (Şekil 4.3). ESH ve fibrinojen değerlerinin homozigot grupta daha yüksek olduğu, CRP değerinin heterozigot grupta daha düşük olduğu saptandı. Atak dışı dönemde bakılan SAA değerleri açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p = 0,05$). Homozigot grupta diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptandı (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Atak Dışı Dönemdeki SAA Dağılımı

Farklı mutasyonlara sahip grupların atak esnasında ve atak dışı dönemde bakılan biyokimyasal parametreleri ayrı ayrı karşılaştırıldı. Homozigot gruba ait her iki dönemde bakılan beyaz küre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,087$). ESH, CRP, fibrinojen ve MPV değerleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$) ($p=0,01$) ($p=0,005$) ($p=0,001$). ESH ve CRP değerlerinin atak esnasında daha yüksek olduğu, MPV değerlerinin ise atak esnasında daha düşük olduğu saptandı. Heterozigot gruba bakıldığında her iki döneme ait beyaz küre ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,287$) ($p=0,09$). ESH, fibrinojen ve MPV değerleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,005$) ($p=0,001$) ($p=0,003$). ESH ve fibrinojen değerlerinin atak esnasında daha yüksek olduğu, MPV'nin ise daha düşük olduğu saptandı. Birleşik heterozigot gruba bakıldığında homozigot grupla benzer şekilde atak esnasında bakılan beyaz küre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p=0,647$), ESH, CRP, fibrinojen ve MPV değerleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, ESH, CRP ve fibrinojen değerlerinin atak esnasında daha yüksek, MPV değerinin ise daha düşük olduğu görüldü ($p=0,0001$) ($p=0,0001$) ($p=0,0001$) ($p=0,0001$) (Tablo 4.8).

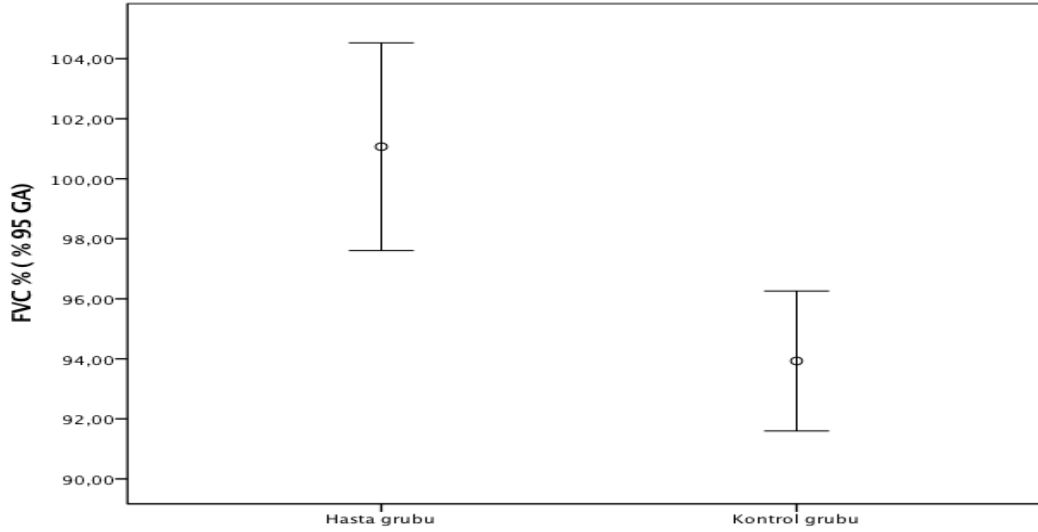
Tablo 4.8: Farklı Mutasyonlara Sahip Hastaların Atak Esnasında ve Atak Dışı Dönemde Bakılan Akut Faz Reaktanlarının Kendi İçinde Karşılaştırılması

	Homozigot (n=19)		p	Heterozigot (n=24)		P	Birleşik Heterozigot (n=29)		p
	Atak esnasında	Atak dışı dönemde		Atak esnasında	Atak dışı dönemde		Atak esnasında	Atak dışı dönemde	
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)		Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Beyaz Küre (mm ³)	9620 (5250-19700)	8310 (5770-12770)	0,087	7790 (4480-18700)	8190 (5690-12260)	0,287	8440 (4700-19390)	7995 (5000-13520)	0,647
ESH (mm/saat)	3 (7-87)	14 (4-44)	0,001	10 (1-66)	5 (2-16)	0,005	24 (3-98)	10 (1-53)	0,0001
CRP (mg/L)	16 (3-187)	3 (3-82)	0,01	3 (3-114)	3 (3-20)	0,09	15 (3-318)	3 (3-61)	0,001
Fibrinojen (g/L)	4 (2-7)	2,5 (1-5)	0,005	3 (2-9)	2 (1-3)	0,001	3 (2-9)	2 (1-4)	0,0001
MPV (fL)	7 (5-12)	9 (8-12)	0,001	7 (5-14)	9 (6-11)	0,003	7,5 (6-11)	9 (7-11)	0,0001

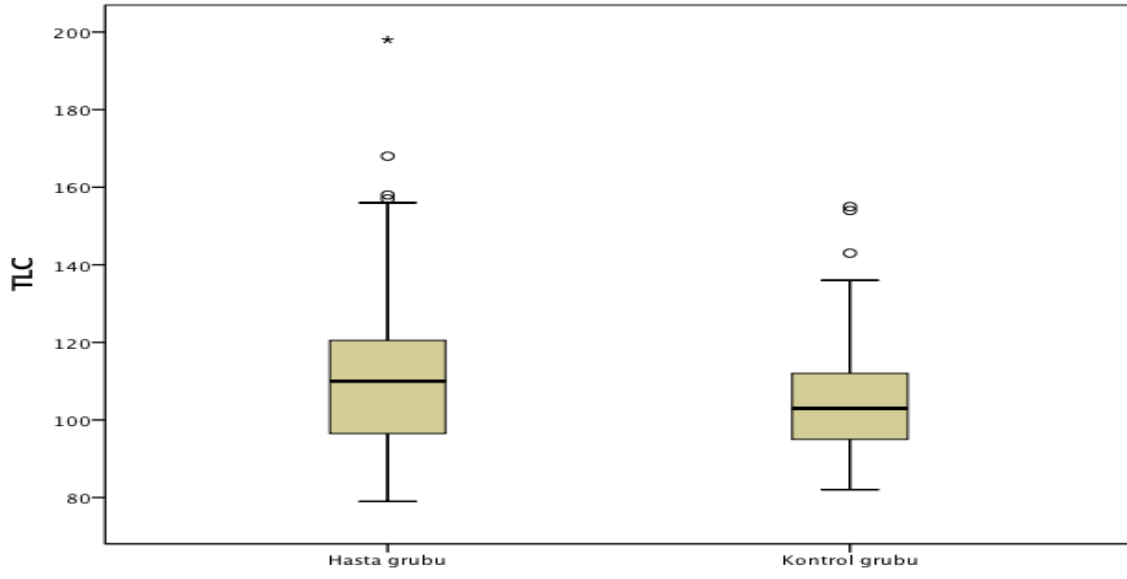
Spirometrik ölçümlerle elde edilen parametreler Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Hasta grubunun ortalama FEV1 değeri %104,2±16 (72-159), FVC değeri %101 ±14,7 (70-159), FEV1/FVC değeri %88,7± 7,2 (72-100), TLC değeri %111,9±22,2 (79-198), DLCO değeri %108,5±32,6 (45-187), DLCO/VA değeri %99±31,1(55-161) olarak saptandı. Kontrol grubunun ise FEV1 değeri %101±11,6 (81-138), FVC değeri %93,9±9,7 (79-127), FEV1/FVC değeri 91,6±6,4 (77-100), TLC değeri %105,4±14,7 (82-155), DLCO değeri %104,5±30,2 (49-168), DLCO/VA değeri %96,3±23,3 (48-159) olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubuna ait spirometrik ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında FEV1 parametresinde anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,174). FVC ve TLC parametrelerinin kontrol grubunda daha düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,001, p= 0,041) (Şekil 4.5) (Şekil 4.6). FEV1/FVC parametresinin ise kontrol grubunda daha yüksek, hasta grubunda ise daha düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. (p=0,013) (Şekil 4.7). Her iki grup arasında DLCO ve DLCO/VA parametrelerinde anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,005) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Spirometrik Ölçüm Değerleri

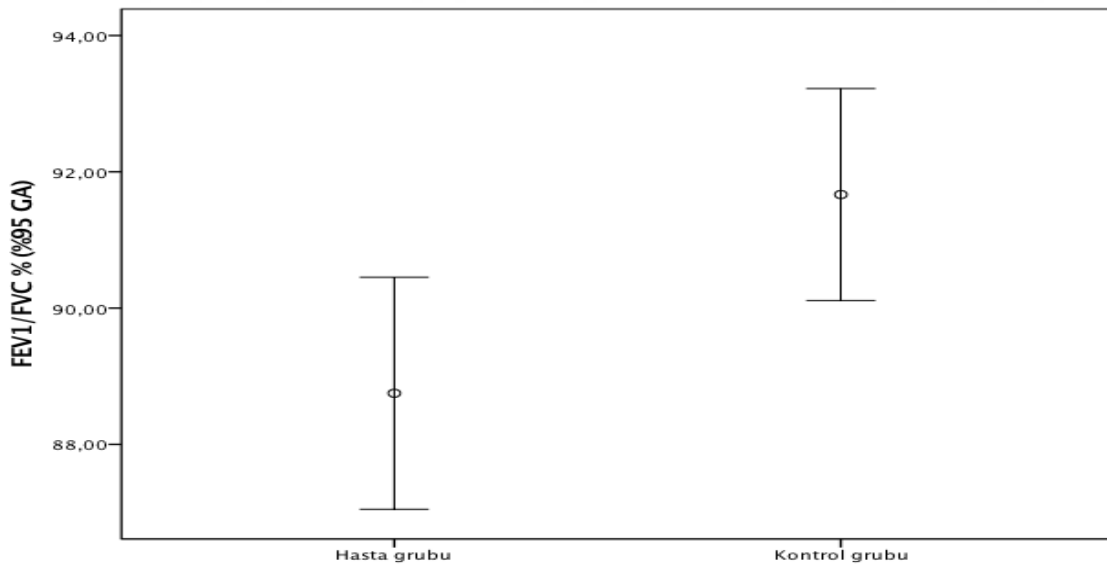
	Hasta (n=72)		Kontrol (n=69)		P
	Ort±Sd	Ortanca (Min-Maks)	Ort±Sd	Med (Min-Maks)	
FEV1 (%)	104,2±16	104 (72-159)	101±11,6	99 (81-138)	0,174
FVC (%)	101±14,7	100,5 (70-149)	93,9±9,7	93 (79-127)	0,001
FEV1/FVC (%)	88,7±7,2	88 (72-100)	91,6±6,4	92 (77-100)	0,013
TLC (%)	111,9±22,2	110 (79-198)	105,4±14,7	103 (82-155)	0,041
DLCO (%)	108,5±32,6	107 (45-187)	104,5±30,2	101 (49-187)	0,451
DLCO/VA (%)	99±31,1	99,1 (55-161)	96,3±23,3	93 (48-159)	0,554



Şekil 4.5: Hasta ve Kontrol Grubuna Ait FVC Dağılımı



Şekil 4.6: Hasta ve Kontrol Grubuna Ait TLC Dağılımı



Şekil 4.7: Hasta ve Kontrol Grubuna Ait FEV1/FVC Dağılımı

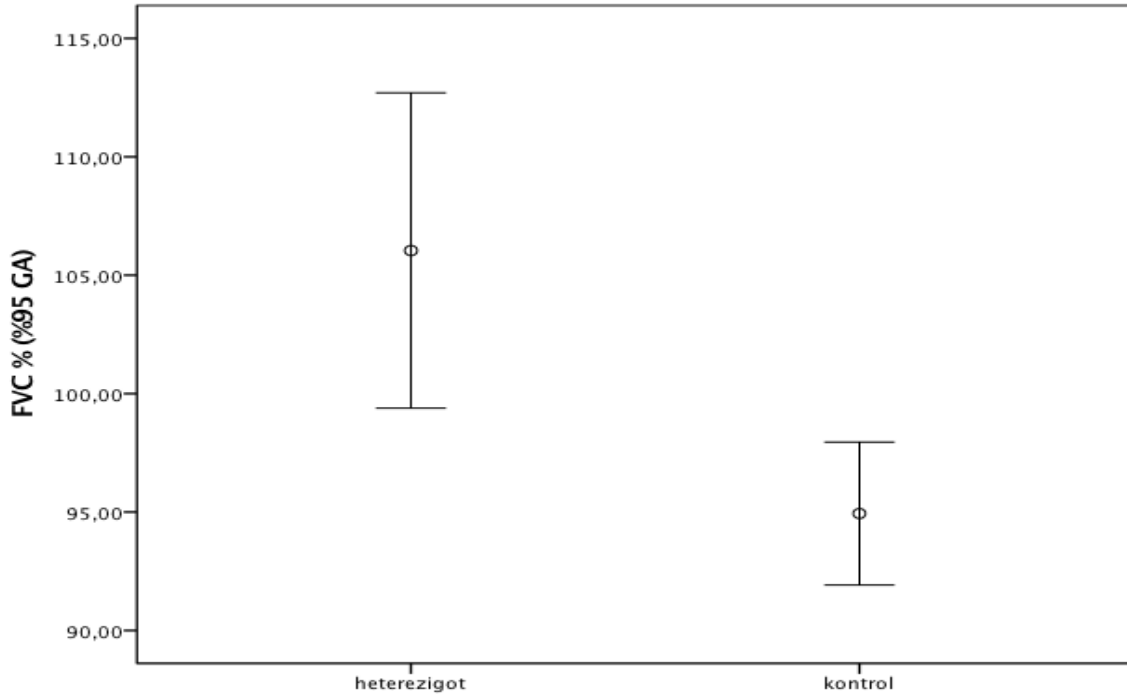
Farklı mutasyon grupları benzer demografik verilere sahip olmadığı için birbirleri ile spirometrik ölçümler açısından karşılaştırılmadı. Bu nedenle farklı mutasyon grupları için yaş, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi açısından benzer özelliklere sahip kontrol grupları oluşturuldu ve ayrı ayrı karşılaştırıldı. Homozigot ve birleşik heterozigot gruplar ile kontrol grubu arasında spirometrik ölçümler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.005$) (Tablo 4.10) (Tablo 4.12). Heterozigot ve kontrol grubu karşılaştırıldığında FVC ve FEV1/FVC değerlerinin kontrol grubunda göre daha düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,001$, $p=0,007$) (Tablo 4.11) (Şekil 4.8).

Tablo 4.10: Homozigot Mutasyona Sahip Hastaların Spirometrik Ölçümlerinin Yaş, Boy ve Vücut Ağırlığı Açısından Benzer Özelliklere Sahip Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

	Homozigot (n=19)		Kontrol (n=40)		p
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	10,6±3,4	11 (5-17)	11,2±3,2	11 (5-17)	0,523
Boy (cm)	136,0±15,6	138 (109-160)	146,1±16,9	148 (116-184)	0,056
Vücut Ağırlığı (kg)	33,7±11,8	31 (18-53)	40,1±15,4	39,5 (20-91)	0,118
FEV1 (%)	106,4±15	106 (81-142)	102,4±10,8	102 (83-129)	0,243
FVC (%)	99,9±12,9	100 (70-122)	94,3±8,8	93,5 (79-117)	0,056
FEV1/FVC (%)	90,8±7	91 (76-100)	92,4±5,6	92 (77-100)	0,120
TLC (%)	114,6±18,8	114 (82-156)	106,9±12,9	107,5 (82-155)	0,074
DLCO (%)	102,1±31,6	105 (45-161)	107,9±34,1	103,5 (56-187)	0,532
DLCO/VA (%)	93,5±30,3	97,6 (55-179)	98,2±24,9	97 (58-159)	0,527

Tablo 4.11: Heterozigot Mutasyona Sahip Hastaların Spirometrik Ölçümlerinin Yaş, Boy ve Vücut Ağırlığı Açısından Benzer Özelliklere Sahip Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

	Heterozigot (n=24)		Kontrol (n=48)		p
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	11,4±3,3	11,5 (6-17)	11,5±3,1	11,5 (6-17)	0,854
Boy (cm)	147,4±18,5	152,5 (116-176)	147,3±17,4	147 (116-184)	0,983
Vücut Ağırlığı (kg)	46,6±19,5	44 (18-81)	41,6±17,3	37 (20-91)	0,287
FEV1 (%)	107,2±16,9	107 (81-159)	102,0±12,2	101,5 (83-138)	0,140
FVC (%)	106,1±15,7	109 (79-149)	94,9±10,4	93,5 (79-127)	0,001
FEV1/FVC (%)	87,6±4,8	86,5 (77-99)	91,6±6,3	92 (77-100)	0,007
TLC (%)	108,9±18,2	103 (81-141)	106,7±16,2	104,5 (82-155)	0,617
DLCO (%)	114,7±37,7	109,4 (45-187)	107,1±29,4	106 (56-187)	0,084
DLCO/VA (%)	98,3±35,9	93,5 (55-167)	98,5±26	91 (50-159)	0,974



Şekil 4.8: Heterozigot ve Kontrol Grubuna Ait FVC Dağılımı

Tablo 4.12: Birleşik Heterozigot Mutasyona Sahip Hastaların Spirometrik Ölçümlerinin Yaş, Boy ve Vücut Ağırlığı Açısından Benzer Özelliklere Sahip Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

	Birleşik Heterozigot (n=29)		Kontrol (n=56)		P
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	11,8±3,5	12 (5-17)	11,9±3,2	12 (5-17)	0,876
Boy (cm)	150,6±18,2	155 (112-180)	148,9±16,8	149 (116-184)	0,683
Vücut Ağırlığı (kg)	45,4±16,5	48 (19-86)	42,9±16,4	40,5 (20-91)	0,521
FEV1 (%)	100,4±15,7	99 (72-150)	101,7±11,5	101,5 (81-138)	0,653
FVC (%)	97,7±14,3	97 (71-141)	94,7±9,8	94 (79-127)	0,259
FEV1/FVC (%)	88,3±8,8	88 (72-100)	91±6,7	90,5 (77-100)	0,120
TLC (%)	112,9±27,4	108 (79-168)	107,2±14,9	105,5 (82-155)	0,220
DLCO (%)	108,2±28,8	106 (59-145)	103,7±28,2	101,5 (49-187)	0,492
DLCO/VA (%)	102,9±27,6	98 (65-178)	95,6±24,2	92,5 (48-159)	0,216

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi tekrarlayan ateş ve serözit ataklarıyla seyreden genetik geçişli kronik otoinflatuar bir hastalıktır (1). Özellikle Akdeniz çevresinde yaşayan Yahudi, Türk, Arap ve Ermeni toplumlarında görülmektedir (2). Ülkemizde de sık görülen bir sağlık sorunudur. AAA hastalarında ataklar daha çok periton zarının etkilenmesine sekonder karın ağrısı şeklinde olup plevral zarların etkilenmesine bağlı gelişen plörit, göğüs ağrısı veya plevral efüzyon gibi bulgular nadir görülmektedir. AAA'daki akciğer tutulumu daha çok, ataklar sırasında olan geçici plörit ile sınırlıdır. Akciğer amiloidozu nadiren gözlenir ve daha çok şiddetli vakalarda ortaya çıkar, sıklıkla diğer organların amiloidozu ile ilişkilidir ve subklinik seyreder. AAA'nın pek çok vaskülitte güçlü ilişkisi nedeniyle AAA'da da akciğer vaskülitisi olasıdır (3).

AAA'da uygun dozda kolşisin tedavisine rağmen ataksız dönemde de inflamasyonun devam ettiğini gösteren çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Kolşisin tedavisi alan ve herhangi bir semptomu olmayan hastalarda inflamasyonun devam etmesi, amiloidoz ve başka komplikasyonların gelişmesi açısından risk taşıyabilmektedir (113,179).

AAA tanısı koyarken birkaç tanı kriter grubu bulunmaktadır ancak bunlardan en sık kullanılanı Tel Hashomer tanı kriterleridir. Tel Hashomer kriterleri İsrail'li çalışmacılar tarafından tanımlanmıştır (109,186,187). Bu kriterler erişkinler için belirlenmekle beraber hem erişkin hem de çocuk hastaların tanısının konmasında halen başarıyla kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda Tel Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı alan çocukları dahil ettik.

Çalışmaya AAA tanılı 36'sı kız ve 36'sı erkek olmak üzere toplam 72 hasta ile 27'si erkek, 42'si kız olmak üzere toplam 69 çocuk kontrol grubu olarak alındı. Yapılan çalışmaların çoğunda AAA'nın her iki cinsiyeti de eşit oranda tuttuğu bildirilmekle beraber kız ya da erkeklerde daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur (180-182). Hastalarımızda erkek/kız oranı 1'di. Bu sonuç 2005 yılında Türk AAA çalışma grubunun 2838 hastayla yaptıkları çalışmayla benzerlik göstermekte olup genel literatür bilgisi ile de uyumlu bulunmuştur (7).

AAA tanısında genellikle klinik bulgular yeterli olmakla beraber tanıyı desteklemek için genetik testler de sıklıkla kullanılır. Vakaların büyük çoğunluğunda hastalığa 2 ve 10. eksondaki M694V, M680I, V726A, M694I ve E148Q mutasyonları yol açar. Rutin genetik inceleme yöntemleriyle tüm mutasyonları tespit etmek mümkün değildir. Son yıllarda

uygulanan genetik testler genellikle 2, 3, 5 ve 10. eksonlardaki mutasyonları içeren testler şeklindedir. Ülkemizde yapılan çoğu çalışmada da M694V mutasyonu en sık görülen mutasyondur ve sıklığı %43.5-70 arasında değişmektedir (183). İnal ve arkadaşları 124 hastayla yaptığı çalışmada vakaların %74.3ünde M694V mutasyonu saptamıştır. Yurtdışındaki çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (184,185). Çalışmamıza katılan hastalarda da en fazla saptanan mutasyon M694V (%20.8) mutasyonuydu. Bu durum sıklık olarak her ne kadar uyumlu olmasa da en sık görülen mutasyon olması açısından literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmada, hasta grubunun atak dışı dönemde (başvuru anında) akut faz reaktanlarına bakıldı ve sonuçlar dosyaları retrospektif taranarak atak esnasında bakılan döneme ait akut faz reaktanlarıyla karşılaştırıldı. Atak esnasında ve atak dışı dönemde bakılan laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında beyaz küre ortalama değerlerinin atak esnasında, atak dışı döneme göre daha yüksek olduğu ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Çakmak ve arkadaşları 2013'te yaptıkları, 'AAA'lı çocuklarda atak sırasındaki ve ataksız dönemdeki akut faz reaktanlarının karşılaştırılması' adlı çalışmalarında, beyaz küre sayısını atak dışı dönemde anlamlı düşük olduğunu saptamışlardır (188). Çelikkalek ve arkadaşları 2014'te AAA hastalarında nötrofil/lenfosit oranlarını değerlendirmişlerdir. Bunun için hastaları atak esnasında ve atak dışı dönemdeki değerlerini kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada atak esnasında bakılan beyaz küre değerleri yüksek saptanmış ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (203).

ESH, CRP ve fibrinojen değerlerine bakıldığında her üç belirtecin atak esnasında atak dışı dönemden daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.0001$). Çakmak ve arkadaşları 2013'te yaptıkları bir çalışmada atak döneminde hastaların ortalama akut faz reaktanı düzeylerini normal değerlerin üzerinde saptamışlardır (188). Korkmaz ve arkadaşları 2002'de atak boyunca vakaların neredeyse yarısında CRP değerlerini yüksek saptamışlardır. Aynı çalışmada CRP'deki artışa %90 oranında ESH, %60 oranında fibrinojen artışı da bildirmişlerdir (111). Lachmann ve arkadaşları 43 AAA'lı hastada SAA ve CRP düzeylerini ölçüp bu hastaları 5 ay boyunca izlemişlerdir. Hastaların yarısından fazlasında yüksek SAA ve yüksek CRP düzeyi saptamışlardır (179). Çalışmamızda hasta grubunda akut faz reaktanlarının atak esnasında yüksek saptanması literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda homozigot ve birleşik heterozigot mutasyona sahip gruplarda akut faz reaktanlarının atak esnasında ve atak dışı dönemde heterozigot gruba göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Literatürde benzer şekilde,

homozigot ve birleşik heterozigot gruplarda atak esnasında kliniğin daha ağır seyrettiğini ve akut faz reaktanlarının bu mutasyonlara sahip hastalarda daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (180,182). Yine bu gruplarda atak dışı dönemde de akut faz reaktanlarının daha yüksek olduğunu, bu mutasyona sahip hastalarda subklinik inflamasyonun daha ağır seyrettiğini bildiren yayınlar bulunmaktadır (112,188). Bizim çalışmada homozigot ve birleşik heterozigot grupların, atak dışı dönemde olmalarına rağmen bakılan ESH ve CRP değerleri normal sınırların üzerindeydi. Bu durum da AAA hastalarında subklinik inflamasyonun devam ettiğini desteklemektedir. Koşan ve arkadaşları 2013'te homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot mutasyona sahip hastalarda atak esnasında ve atak dışında akut faz reaktanlarını karşılaştırmışlardır. M694V mutasyonuna sahip hastalarda atak dışı dönemde bakılan ESH ve fibrinojen düzeylerinde belirgin yükseklik saptamışlardır. CRP ve beyaz küre değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (194).

MPV trombosit aktivasyonunun bir belirleyicisidir. Aterotromboz için bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (189,190). Son yıllarda yapılan çalışmalar AAA'nın artmış ateroskleroz riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (191). Literatürde romatoid artrit, ankilozan spondilit ve AAA gibi inflamatuvar hastalıklarda atak döneminde MPV değerlerinin düşük saptandığı ile ilgili yayınlar bulunmaktadır (195-198). AAA'daki MPV düzeyiyle ilgili çok az çalışma vardır. Çoban ve arkadaşları, yaptığı bir çalışmada AAA hastalarında MPV değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (192). Çetin ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı 89 kişilik bir çalışmada ataksız dönemdeki AAA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı MPV düşüklüğü saptamışlardır. Bizim çalışmamızda atak esnasında ve ataksız dönemdeki MPV değerleri karşılaştırıldığında atak esnasında bakılan değerlerin ataksız döneme göre daha düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Her ne kadar AAA'da yapılan çalışmalarda atak esnasında MPV'nin yükseldiği bildirilse de AAA, inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle MPV'nin atak esnasında düşük saptanması bununla da açıklanabilir.

Çalışmamızda AAA'nın akciğerler üzerine olan etkisi solunum fonksiyon testleri yapılarak değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda yapılan spirometrik ölçümler sonucunda AAA'daki SFT değişiklikleri ortaya konulmuştur.

Literatürde, AAA'lı hastalarda yapılmış olan solunum fonksiyon testi çalışmalarında, akciğerlerde hafif restriktif bozukluk olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. Bunun, akciğer grafisinde bulgu vermeyen atak sırasındaki gizli parankimal hasara veya kronik

inflamasyona sekonder bir etkilenmeye bağı olabileceği bildirilmiştir (66,89). Obstrüktif bir bozukluk olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (66).

Solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi, ölçülen değer, sağlıklı kişilerden elde edilen beklenen değerlerle karşılaştırılması esasına dayanır. Beklenen değerler aynı antropometrik (yaş, cinsiyet, boy gibi) ve etnik özellikleri olan “normal” veya “sağlıklı” bireylerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Çalışmamızda spirometre ölçümlerinde normal, obstrüktif ve restriktif solunum anormallikleri değerlendirildi. Buna göre obstrüktif anormallik FEV1 ve FEV1/FVC değerinin normalin altında olması ile ölçüldü. Restriktif anormallik ise FVC değerlerine göre değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubuna ait spirometrik ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında FEV1 parametresinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. FVC ve TLC parametrelerinin her iki grupta normal sınırlarda olduğu ancak hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. FEV1/FVC parametresinin ise her iki grupta normal sınırlarda olduğu ancak hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı. FVC ve FEV1/FVC oranı obstrüktif ve restriktif akciğer patolojilerinin değerlendirilmesinde kullanılır. TLC de restriktif akciğer patolojilerinde azalırken, kronik bronşit, amfizem ve astım gibi hastalıklarda artmaktadır. FVC ve FEV1 düşük iken, FEV1/FVC oranının beklenen değere yakın veya bu değerden yüksek oluşu restriktif bir bozukluğu, beklenen değerden düşük oluşu ise obstrüktif bozukluğu gösterir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda her üç parametre de normal sınırlardaydı ancak hasta grubunda FVC ve TLC'nin kontrol grubuna göre daha yüksek, FEV1/FVC'nin daha düşük olması ve istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptanması, AAA hastalarındaki plevra tutulumunun akciğer fonksiyonları üzerinde olumsuz etkisi olmadığını göstermesi açısından önemliydi.

Çalışmamızda homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot gruplar benzer yaş, boy ve vücut ağırlığına sahip kontrol gruplarıyla ayrı ayrı karşılaştırıldı. Homozigot ve birleşik heterozigot gruplar ile kontrol grupları arasında spirometrik ölçümler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Heterozigot grubun ortalama FVC ve FEV1/FVC değerleri normal sınırlardaydı ancak FVC kontrol grubuna göre daha yüksek; FEV1/FVC ortalama değeri ise kontrol grubuna göre düşüktü ve istatistiksel açıdan bu fark anlamlıydı. FVC obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarında azalmaktadır. Ayrıca akciğerlerin vasküler patolojilerinde, pnömonilerde, akciğer ödeminde, plevrayı tutan tümörlerde, plevral efüzyonda, nöromüsküler hastalıklarda, göğüs deformitelerinde ve obezitede de azalmaktadır.

Literatürde AAA'lı hastalarda daha çok obstrüktif ve restriktif bozukluk olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Bazı yayınlarda ise AAA'lı hastalarda astımın daha az görüldüğünü bildiren yayınlar bulunmaktadır. Danon ve arkadaşları 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada, İsrail Ordusu'ndaki 869 AAA hastasında astım sıklığının, genel erişkin popülasyona göre anlamlı ölçüde düşük olduğunu saptamışlardır. Brenner-Ulman ve arkadaşları da AAA taşıyıcılarında astım sıklığının düşük olduğunu göstermiş ve AAA geninin astıma karşı bir avantaj sağladığını iddia etmiştir (199-201). Bizim çalışmamızda farklı mutasyonlara sahip gruplardaki ortalama FVC değerlerine bakıldığında en iyi değerlerin heterozigot grupta olduğunu saptadık. FVC değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması, AAA'nın normal popülasyona göre astıma karşı koruyuculuğuyla ilgili olabilir. Bu farkın sadece heterozigot grubunda görülmesi bu mutasyona sahip hastalarda kliniğin daha hafif seyirli olması, pulmoner hasarlanma oluşturacak kadar ağır ataklarının olmamasıyla ilgili olabilir. Genel hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmadaki FVC yüksekliği heterozigot gruptaki yükseklikten kaynaklanıyor olabilir. Genel hasta grubundaki ve heterozigot grubundaki FEV1/FVC düşüklüğü FVC'nin yüksek olmasına bağlı olabilir. Literatürde AAA'lı hastalarda pulmoner etkilenme açısından spirometrik ölçümlerle ilgili yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki verilerle ilgili daha doğru yorum yapılabilmesi açısından daha fazla hasta ve kontrol gruplarıyla yapılacak çalışmalar daha çok yol gösterici olabilir.

Brick ve arkadaşlarının 2003'te yaptıkları bir çalışmada 6-18 yaş arası AAA tanılı çocuklar dahil edilmiş ve bu hastaların solunum fonksiyon testi sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre homozigot M694V mutasyonu taşıyan 3 hastada hafif restriktif etkilenme saptamışlardır. Aynı çalışmada bir başka 3 hastada obstrüktif etkilenme saptamışlardır (193). Bizim çalışmamızda hasta grubunda ortalama FVC değerleri normal sınırlardaydı ancak 5 hastada düşük FVC değeri saptadık. Bunlardan 2'si M694V homozigot, 3'ü birleşik heterozigot mutasyonuna sahipti. Çalışmada düşük FVC değeri saptadığımız hiçbir hasta atak döneminde değildi ve fizik muayenelerinde herhangi bir özellik yoktu. Literatüre göre M694V homozigot mutasyonu olan hastalarda AAA atakları sırasında pulmoner bulguların ortaya çıkması daha siktir (53,193). M694V homozigot mutasyonuna sahip hastaların klinik bulgularının daha ağır seyrettiği bilinmektedir. Kronik pulmoner etkilenmenin nedeni olarak ortaya atılan ataklar sırasındaki gizli parankimal hasarın daha çok olduğu ve subklinik inflamasyonun bu hastalarda daha ağır seyrettiği ve buna bağlı olarak da spirometrik ölçümlerin diğer mutasyonlara sahip hastalardan daha çok etkileneceği düşünülebilir.

AAA hastalarında pulmoner etkilenme olup olmadığını göstermek açısından erişkin yaşta yapılan bazı çalışmalarda da obstrüktif ve restriktif etkilenme olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. Ispartada yapılan bir erişkin çalışmasında anlamlı restriktif bir etkilenme saptanmıştır (202).

Azalmış DLCO alveolokapiller membranın kalınlaşmasına bağlı intersitisyel akciğer hasarına işaret eder. Progresif pulmoner damar hasarlanması, hastalarda DLCO azalmasına yol açar (204). Çocuklarda DLCO ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Çalışmamızdaki hasta grubunda ortalama DLCO değerleri normal sınırlardaydı. Bu durum, SFT ile bulgu verebilecek pulmoner etkilenme için kronik inflamasyonun süre olarak yeterli olmadığı ile veya hastalarımızın tanı başlangıcından beri tedavi altında olmaları ve kolşisinin atak sıklığını azaltarak bu hastalarda erken akciğer hasarına karşı koruyabileceği ile ilgili olabilir. Düzenli tedavinin pulmoner damar hasarlanması başlangını geciktirerek akciğer tutulumunu yavaşlattığı düşünülebilir.

Çalışma grubumuzdaki hastalara ilerleyen yaşlarda aynı testlerin yapılıp bugünkü testlerle karşılaştırılması AAA'da ilerleyen yaşla birlikte akciğer fonksiyonlarının nasıl değiştiği konusunda bir fikir vermesi açısından yararlı olabilir.

Hastalık süresi, şiddeti ve akciğer fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişkinin daha iyi tanımlanabilmesi için daha geniş hasta gruplarının katılımıyla yapılan uzun dönem takip çalışmaları gerekmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Solunum fonksiyon testinde hasta ve kontrol grubuna 3 ayrı manevra ile 3 ayrı test yapıldı. Testler genel olarak çalışmaya katılan tüm çocuklar için yorucuydu. Özellikle küçük yaştaki çocukların testlere olan kooperasyonu zordu. Bu durum bazı çocukların gerçek anlamdaki SFT ölçüm değerlerini yansıtmamasına neden olmuş olabilir. Çocuklarda akciğer volümlerinin daha doğru gösterilmesi açısından vücut pletismografisi ile ölçülmesi daha uygun olabilir.

6. SONUÇLAR

- 1- Toplamda 72 AAA tanılı hasta ve 69 kontrol grubu olmak üzere 141 çocuk çalışmaya dahil edildi.
- 2- Hasta grubunun 36'sı kız (%50), 36'sı erkek (%50), kontrol grubunun ise 42'si kız (%62), 27'si erkek (%38) idi.
- 3- Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla $11,4 \pm 3,4$ yıl (5-17) ve $11,8 \pm 3,1$ yıl (5-17)
- 4- Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).
- 5- Hastaların atak esnasında bakılan beyaz küre sayıları ile atak dışı dönemde bakılan beyaz küre sayıları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,433$).
- 6- Hastaların atak esnasında bakılan ESH, CRP ve fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında, atak dışı dönemde bakılan değerlerden daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p = 0,0001$).
- 7- MPV değerlerine bakıldığında ise atak esnasında bakılan MPV değerlerinin, atak dışı dönemde bakılan değerlerden daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p = 0,0001$).
- 8- Homozigot, heterozigot ve birleşik heterozigot gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; atak esnasında bakılan beyaz küre, CRP, fibrinojen ve MPV değerlerinde her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).
- 9- ESH değerlerinde ise her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p = 0,003$). Homozigot grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Şekil 4.1) (Şekil 4.2) (Şekil 4.3).
- 10- Atak dışı dönemde karşılatırıldıklarında ESH ve fibrinojen değerlerinin homozigot grupta daha yüksek olduğu, CRP değerinin heterozigot grupta daha düşük olduğu saptandı.
- 11- Atak dışı dönemde bakılan SAA değerleri açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p = 0,05$). Homozigot grupta diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptandı (Şekil 4.4).
- 12- Hasta ve kontrol grubunun spirometrik ölçümleri karşılaştırıldığında FEV1 parametresinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,174$). FVC ve TLC parametrelerinin kontrol grubunda daha düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p = 0,001$, $p = 0,041$) (Şekil 4.5) (Şekil 4.6). FEV1/FVC parametresinin ise

kontrol grubunda daha yüksek, hasta grubunda ise daha düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. ($p=0,013$) (Şekil 4.7). Her iki grup arasında DLCO ve DLCO/VA parametrelerinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,005$) (Tablo 4.8).

- 13- Farklı mutasyon grupları için yaş, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi açısından benzer özelliklere sahip kontrol grupları oluşturuldu ve ayrı ayrı karşılaştırıldı.
- 14- Homozigot ve birleşik heterozigot gruplar ile kontrol grubu arasında spirometrik ölçümler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.005$) (Tablo 4.9) (Tablo 4.11).
- 15- Heterozigot ve kontrol grubu karşılaştırıldığında FVC ve FEV1/FVC değerlerinin kontrol grubunda göre daha düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,001$, $p=0,007$) (Tablo 4.10) (Şekil 4.8).
- 16- Sonuç olarak; çalışmamıza alınan AAA hastalarında, obstrüktif ve restriktif paterni gösteren bütün parametreleri normal sınırlarda saptadık.

KAYNAKLAR

1. Brik R, Gershoni-Baruch R, Shinawi M. Pulmoner Manifestation and Function tests in Children Genetically Diagnosed with FMF. *Pediatric Pulmonology* 2003; 35:452-55
2. Livneh A, Langevitz P, Zewer D, et al. Criteria for the diagnosis of FMF. *Arthritis Rheumatology* 1997; 40:1879-85.
3. Düşünsel R, Dursun İ, Gündüz Z. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a turkish population. *Pediatrics International* 2008; 50, 208-12.
4. Örün E, Yalçinkaya F, ‘Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ve Amiloidoz’. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2003;12 (1) 1-7.
5. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31.
6. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 473-83.
7. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005; 84:1-11.
8. Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, Imeryuz N, Uslu H, Benian O, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012; 32: 895-908 .
9. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu a, koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J rheumatol* 1998; 25: 2445-49.
10. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Sahahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News* 2008: 105-11.
11. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Clinical spectrum, ancient mutations and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:268-97.
12. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61: 1447-53.

13. Jesus AA, Fujihira E, Watasae M, Terreri MT, Hilario MO, Carneiro-Sampaio M, et al. Hereditary Autoinflammatory syndromes: a Brazilian multicenter study. *J Clin Immunol* 2012; 32: 922-32.
14. Toplak N, Dolezalova P, Constantin T, Sediva A, Pasic S, Ciznar P, et al. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey. *Pediatr Rheumatol Online* 2010; 8:29.
15. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2012;91: 337-43.
16. Schwabe AD, Peters RS, Mamou H., La Maladie Periodique. L'Expansion Scientifique Française. Paris. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974;69:453-62.
17. Siegal S. Benign Paroxymal Peritonitis, *Ann. Intern. Med.* 1945; 23: 1-21.
18. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. FMF. A survey of 470 cases and review of the literature. *N. J. Med.* 1967;43: 227-53.
19. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *Arch Int Med* 1958; 102:50.
20. Marmarali A. Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cem Mec* 1946; No:12.
21. Goldfinger SI, Colchicine for familial Mediterranean fever. *NEngJ Med* 1972 21;287(25):1302.
22. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing Familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1507-13.
23. The international FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90:797-807.
24. The French Familial Mediterranean Fever Familial Mediterranean fever Consortium: A candidate gene for FMF. *Nat Genet* 1997;17:25-31.
25. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brot TM, Frucht DM, Askentijevich I, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyri, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001;98:85-95.
26. Bernot A, da Silva C, Petit J.L, Craud C, Caloustian C, Castet V, Ahmed-Arab M, Dross C, Dupont M, Cattan D, Smaoui N, Dode C, Pecheux C, Nedelee B, Medaxian J, Rozenbaum M, Rosner I, Delpech M, Gratenaud G, Demaille J, Weissenbach J, Touitou I. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1317-25.

27. Sari I, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *European Journal of Rheumatology* 2014;6:21-33.
28. Kone-Paut I, Dubuc M, Sportouch J, et al. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatol* 2000;39:1275-79.
29. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004;5(4): 1-6.
30. Tekin M, Yalçınkaya F, Çakar N, et al. MEFV mutations in multiplex families with Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000;57:430-34.
31. Romina Galizzi, Giovanna Elisa Calabro, Maria Amorini, Silvana Briuglia, Camelo Salpietro. Familial Mediterranean fever: genetic and immunological aspects. *Rivista Italian Journal of Genetic and Pediatric Immunology*. 2009; 3: 09-11.
32. Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, Lucherini OM, Sebastiani GD, Vitale A, et al. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. *Ann Med* 2012; 44: 664-73.
33. Gattorno M, Galeotti C, Caorsi R, Hentgen V. Autoinflammatory syndromes. In: *Bijlsma JWJ, ed. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases* 2012; 372-89.
34. Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 382-90.
35. Gross O, Thomas CJ, Guarda G, Tschoop J. The inflammasome: an integrated view. *Immunol Rev* 2011; 243: 136-51.
36. Mankan AK, Kubarenko A, Hornung V. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: inflammasomes: mechanisms of activation. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 369-81.
37. Chae JJ, Aksentjevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematology* 2009; 146(5), 467-78.
38. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 108-17.

39. Ozturk C, Halicioglu O, Coker I, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from Western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol* 2012;31:493-501.
40. Amttit H, Joma M, Al-Cheickh S, et al. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J med Genet* 2006;49:481-86.
41. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. phenotype-genotype correlation Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever(FMF). *Eur J Hum Genet* 1998;6:95-97.
42. Camus D, Shinar Y, Amar S, et al. "Silent" carriage of two familial Mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient. *Clin Genet* 2012;82:288-91.
43. Padeh S, Shinar Y, Pras E, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003;30:185-90.
44. Giaglis S, papadopoulos V, Kambas K, et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet* 2007;71:458-67.
45. Grateu G, Pecheux C, Cazeneuve C, et al. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *QJM* 2000;93:223-29.
46. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E, et al. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat* 2000;15:385-86.
47. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1999;64:949-62.
48. Ensembl.http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population.
49. Tchernitchko D, Legendre M, Cazeneuve C, et al. The E148Q MEFV allele is not implicated in the development of familial Mediterranean fever. *Hum Mutat* 2003;22:339-40.
50. Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation *J Rheumatol* 2003;30:2014-18.
51. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006; 26:489-96.
52. Düzova A, Özen S. Ailevi Akdeniz ateşinin kliniği ve tanısı. *Türkiye Klinikleri Dahili tıp Bilimleri İmmünoloji Romatoloji* 2006;2:12-20.

53. Tunca M, Akar S, Onen F, ozdogan H, Kasapcopur O, Yacinkaya F, et al. Familial mediterranean fever in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
54. Ben-chetrit. Familial Mediterranean fever and rebal AA amyloidosis phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003; 16:431-34.
55. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestations of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2006; 33:1089-92.
56. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26:612-27.
57. Kasifoglu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 2009; 48:523-26.
58. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2009;60:1862–66.
59. Özen S. Changing concepts in familial Mediterranean fever: is it possible to have an autosomal-recessive disease with only one mutation?. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1575–77.
60. Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, et al. Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: analysis of 401 cases. *Int J Clin Pract* 2005;59:202–05.
61. ten Oever J, de Munck DR. Recurrent pleurisy as sole manifestation of familial Mediterranean fever. [Article in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:887–90.
62. Lega JC, Khouatra C, Cottin V, Cordier JF. Isolated recurrent pleuritis revealing familial Mediterranean fever in adulthood. *Respiration* 2010;79:508–10.
63. Siegal S: Familial paroxysmal polyserositis. Analysis of fifty cases. *Am. J Med* 1964, 36:893-918.
64. Pryor DS, Colebatch HJH: Familial Mediterranean fever with involvement of lungs. *Aust N Z J Med* 1971, 3:255-61.
65. Brauman A, Gilboa Y: Recurrent pulmonary atelectasis as a manifestation of familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1987, 147:378-79.
66. Livneh, Avi MD; Langevitz, Pnina MD; Pras, Mordechai MD. Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. *Current opinion in pulmonary medicine* 1999; 5:326-31.

67. Tutar HE, Imamoglu A, Kendirli T, Akar E, Atalay S, Akar N. Isolated recurrent pericarditis in a patient with familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2001;160:264–65.
68. Okutur K, Seber S, Oztekin E, Bes C, Borlu F. Recurrent pericarditis as the initial manifestation of Familial Mediterranean fever. *Med Sci Monit* 2008;14:139–41.
69. Erdem H, Simsek I, Pay S, Dinc A, Deniz O, Ozcan A. Diffuse pulmonary amyloidosis that mimics interstitial lung disease in a patient with familial Mediterranean fever. *J Clin Rheumatol* 2006;12:34–36.
70. Sahan C, Cengiz K. Pulmonary amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Acta Clin Belg* 2006;61:147–51.
71. Özer FL, Kaplaman E, Zileli S. Familial Mediterranean Fever in Turkey. A report of twenty cases. *Am J Med* 1971; 50: 336-98.
72. Alonso R, Cisteró-Bahima A, Enrique E, San Miguel-Moncín MM. Recurrent urticaria as a rare manifestation of familial Mediterranean fever. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:60–61.
73. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcopur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, Mat C, Yazici H. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1997; 24: 323-27.
74. Flatau E, Kohn d, Schiller D et al. Schonlein-Henoch syndrome in patients with FMF. *Arthritis Rheum* 1982; 25:42-47.
75. Reimann HA, Coppola ED, Villegas GR. Serum complement defects in periodic disease. *Ann Intern Med* 1970; 73:737-40.
76. Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1263-74.
77. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 281-87.
78. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 286-95.
79. Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15: 820-22.

80. Majeed HA, Al-Qudah AK, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30: 138-43
81. Langevitz P, Zemer D, Livneh. A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 2(9):1708-09.
82. Baskın E, Saatçi Ü. Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews*, 2006; 2:101-08.
83. Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, Topaloğlu R, Arslan Ş. Familial mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 619-23.
84. H.A Majeed, M. Rawashdeh, H. El-Shanti et al. Familial Mediterranean Fever in children: the expanded clinical profile. *Q J Med* 1999; 92: 309-18.
85. Lidar M, Kedem R, Mor A, Levartovsky D, Langevitz P, Livneh A. Arthritis as the sole episodic manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2005;32:859–62.
86. Ayaz NA, Ozen S, Bilginer Y, et al. MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:23–25.
87. Ben-Chetrit E, Peleg H, Aamar S, Heyman SN. The spectrum of MEFV clinical presentations—is it familial Mediterranean fever only?. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1455–59.
88. Shohat M, Gabrielle J.H. Familial Mediterranean fever: a review *Genetics in Medicine* (2011) 13, 487–98.
89. Lega JC, Khouatra C, Cottin V, Cordier JF. Isolated recurrent pleuritis revealing familial Mediterranean fever in adulthood. *Respiration*2010;79:508–10.
90. Tutar HE, Imamoglu A, Kendirli T, Akar E, Atalay S, Akar N. Isolated recurrent pericarditis in a patient with familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2001;160:264–65.
91. Vilaseca J, Tor J, Guardia J, Bacardi R. Periodic meningitis and familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1982;142:378–79.
92. Karachaliou I, Karachalios G, Charalabopoulos A, Charalabopoulos K. Meningitis associated with familial Mediterranean fever. *Int J Clin Pract Suppl* 2005;147:60–61.

93. Cattan D. MEFV mutation carriers and diseases other than familial Mediterranean fever: proved and non-proved associations; putative biological advantage. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:105–12.
94. Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakicier MC. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 2005;34:56–58.
95. Ayesh S, Abu-Rmaileh H, Nassar S, et al. Molecular analysis of MEFV gene mutations among Palestinian patients with Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 2008;37:370–74.
96. Rabinovich E, Shinar Y, Leiba M, Ehrenfeld M, Langevitz P, Livneh A. Common FMF alleles may predispose to development of Behcet's disease with increased risk for venous thrombosis. *Scand J Rheumatol* 2007;36:48–52.
97. Villani AC, Lemire M, Louis E, et al. Genetic variation in the familial Mediterranean fever gene (MEFV) and risk for Crohn's disease and ulcerative colitis. *PLoS One* 2009;4:e7154.
98. Fidler HH, Olschwang S, Avidan B, et al. Association between mutations in the CARD15 (NOD2) gene and Crohn's disease in Israeli Jewish patients. *Am J Med Genet A* 2003;121A:240–44.
99. Fidler HH, Chowers Y, Lidar M, Sternberg M, Langevitz P, Livneh A. Crohn disease in patients with familial Mediterranean fever. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:411–16.
100. Kuloğlu Z, Kansu A, Ustündağ G, Birsin Özçakar Z, Ensari A, Ekim M An infant with severe refractory Crohn's disease and homozygous MEFV mutation who dramatically responded to colchicine. 2012; 32(3):783-85.
101. Fidler H, Chowers Y, Ackerman Z, et al. The familial Mediterranean fever (MEVF) gene as a modifier of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:338–43.
102. Sari S, Egritas O, Dalgic B. The familial Mediterranean fever (MEFV) gene may be a modifier factor of inflammatory bowel disease in infancy. *Eur J Pediatr* 2008;167:391–93.
103. Uslu N, Yüce A, Demir H, et al. The association of inflammatory bowel disease and Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in Turkish children. *Dig Dis Sci* 2010;55:3488–9344.

104. Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1009–14.
105. Kalyoncu M, Acar BC, Cakar N, et al. Are carriers for MEFV mutations “healthy”? *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:120–22.
106. Topçuoğlu MA, Karabudak R. Familial Mediterranean fever and multiple sclerosis. *J Neurol* 1997;244:510–14.
107. Unal A, Dursun A, Emre U, Tascilar NF, Ankarali H. Evaluation of common mutations in the Mediterranean fever gene in multiple sclerosis patients: is it a susceptibility gene?. *J Neurol Sci* 2010;294:38–42.
108. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 92-97.
109. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-85.
110. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 477-98.
111. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 79-81.
112. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 746-50.
113. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 509-14.
114. Tunca M, Kirkali G, Soy Turk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet* 1999; 353: 1415.
115. Manukyan GP, Ghazaryan KA, Ktsoyan Zh A, Tatyán MV, Khachatryan ZA, Hakobyan GS, et al. Cytokine profile of Armenian patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Biochem* 2008; 41: 920-22.

116. 150. Oktem S, Yavuzsen TU, Sengul B, Akhunlar H, Akar S, Tunca M. Levels of interleukin-6 (IL-6) and its soluble receptor (sIL-6R) in familial Mediterranean fever (FMF) patients and their first degree relatives. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 34-36.
117. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, Sever L, Caliskan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997; 24: 323-27.
118. Ceri M, Unverdi S, Altay M, Ureten K, Ozturk MA, Gonen N, et al. Anti-cyclic citrullinated peptides positivity rate in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S58-61.
119. Guler E, Kaptanoglu E, Sahin O, Candan F, Hayta E, Elden H. Autoantibodies are not associated with familial Mediterranean fever. *Acta Reumatol Port* 2012;37:144-48.
120. Korkmaz C, Kasifoglu T. Changes in the liver function tests during the attacks of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2007; 27: 395-98.
121. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52:577-609.
122. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M. et al. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 227-33.
123. Pras E, Livneh A, Balow JE. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998; 75: 216-19.
124. Pras M, Gafhi J, Jacop E et al. Recent advances in familial Mediterranean fever. *Adv Nephrol* 1984;13:261-71.
125. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics* 2009;124:721–28.
126. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11:961–69.
127. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:13501–506.

128. Simon A, Cuisset L, Vincent MF, et al. Molecular analysis of the mevalonate kinase gene in a cohort of patients with the hyper-igd and periodic fever syndrome: Its application as a diagnostic tool. *Ann Intern Med* 2001;135:338–43.
129. Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, O'Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000;12:479–86.
130. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:443-69.
131. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever syndrome in children. *Ped Infect Dis J* 2002;21:1071-77.
132. Cuisset L, Drenth JP, Bertholet JM, et al. Genetic linkage of Muckle Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1054-59.
133. van Duist MM, Albrecht M, Podswiadek M, et al. A new CARD15 mutation in Blau syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005;13:742–47.
134. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *NatGenet*2001;29:301–05.
135. Dodé C, Le Dû N, Cuisset L, et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet* 2002;70:1498–1506.
136. Ferlini A, Fini S, Salvi F, Patrosso MC, Vezzoni P, Forabosco A. Molecular strategies in genetic diagnosis of transthyretin-related hereditary amyloidosis. *FASEB J* 1992;6:2864–66.
137. Rapezzi C, Perugini E, Salvi F, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies?. *Amyloid* 2006;13:143–53.
138. Sherif AM, Refaie AF, Sobh MA, Mohamed NA, Sheashaa HA, Ghoneim MA. Long-term outcome of live donor kidney transplantation for renal amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:370–75.

139. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:273–82.
140. Lidar M, Kedem R, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol* 2003;30:2620–23.
141. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next of kin. *Nat Rev Rheumatol*.2014; 10:135-47.
142. Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*2003;108:171–76.
143. Seyahi E, Ozdogan H, Masatlioglu S, Yazici H. Successful treatment of familial Mediterranean fever attacks with thalidomide in a colchicine resistant patient. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:43–44.
144. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:99–103.
145. Sakallioğlu O, Duzova A, Ozen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*2006;24:435–37.
146. Mor A, Pillinger MH, Kishimoto M, Abeles AM, Livneh A. Familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol*2007;13:38–40.
147. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med*2007;146:825–26.
148. Bhat A, Naguwa SM, Gershwin ME. Genetics and new treatment modalities for familial Mediterranean fever. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:201–08.
149. Gattringer R, Lagler H, Gattringer KB, et al. Anakinra in two adolescent female patients suffering from colchicine-resistant familial Mediterranean fever: effective but risky. *Eur J Clin Invest* 2007;37:912–14.

150. Kuijk LM, Govers AM, Frenkel J, Hofhuis WJ. Effective treatment of a colchicine-resistant familial Mediterranean fever patient with anakinra. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1545–46.
151. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2008;167:695–96.
152. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine* 2008;75:504–05.
153. Moser C, Pohl G, Haslinger I, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:676–78.
154. Alpay N, Sumnu A, Calişkan Y, Yazici H, Türkmen A, Gül A Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. 2012;32(10): 3277-79.
155. Bakkaloglu SA, Aksu T, Goker B, et al. Sulphasalazine treatment in protracted familial Mediterranean fever arthritis. *Eur J Pediatr* 2009;168:1017–19.
156. Akgul O, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of biologic treatments in familial Mediterranean fever. *Am J Med Sci* 2012; 0(0):1-5.
157. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, et al. International Study Group for Phenotype-Genotype Correlation in Familial Mediterranean Fever Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007;56:1706–12.
158. Prof. Dr. Sevgi BARTU SARYAL solunum fonksiyon testlerinin tarihçesi 1-8
159. Spriggs EA, Gandevia, Bishop PJ. John Hutchinson. Inventor of the spirometer. *Proc Roy Soc Med* 1976; 69: 450. 5. Petty TL. John Hutchinson’s mysterious machine revisited. *Chest* 2002; 121: 219-23
160. Spriggs EA. John Hutchinson. The inventor of the spirometer: His north country background, life in London, and scientific achievement. *Med Hist* 1977; 21: 357-64.
161. Comroe JH. Retrospectroscope: man-cans. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116; 945-50.

162. DuBois AB, Botelho SY, Bedell GN, et al. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *J Clin Invest* 1956; 35: 322-26.
163. Comroe JH. Retrospectroscope: man-cans. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116; 945-50
164. Mead J. Volume displacement body plethysmograph for respiratory measurements in human subjects. *J Appl Physiol* 1960; 15: 736-40. 10. Stanescu D, DeSutter P, Van de Woestijne K. Pressure-corrected flow body plethysmograph. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 304-05.
165. Cotes JE, Chinn DJ, Miller MR. *Lung Function*. 6th E. Blackwell Publishing, Massachusetts, USA. 2006. Pp648.
166. Fishman AO. Milestones in the History of Pulmonary Medicine. In: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM (eds). 3rd Ed. McGraw Hill Company, NewYork, USA, 1998: 3-17.
167. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, Glauser EM. Improving technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol* 1964; 19: 207-11.
168. Yernault JC. The birth and development of the forced expiratory manoeuvre: a tribute tu Robert Tiffeneau (1910-1961). *Eur Respir Dis* 1997; 10: 2704-10.
169. Hughes JM, Bates DV. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its mebrane (DM) and red cell (Theta.Vc) components. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 138: 115-42.
170. Ilgazlı A. Doç.Dr, Çağlar T. Prof.Dr, *Solunum Fonksiyon Testleri ve Klinik Kullanımı Nobel Tıp Kitabevi* 2004; 1-22.
171. Guyton AC, HALL JE, (çeviri editörü: Çavuşoğlu H). *Tıbbi Fizyoloji, Birinci baskı. Nobel tıp kitabevi* 2001:431-83.
172. West JB. *Respiratory phsyology. Ventilation, blood flow and gas Exchange*. İn: Murray JF, NAdel JA, eds. *Text book of respiratory medicine. Vol 1. Second edition. Philadelphia, WB Saunders comp*, 1994:51-87.
173. Zibrak JD, O'Donnel CR, Marton K. Indications for pulmonary function testing. *Ann Intern Med* 1990; 112:793-94.

174. American Thoracic society. Standardization of spirometry-1987 update. Am J Respir Dis 1987;136:1039-60.
175. American Thoracic society. Standardization of spirometry-1994 update. Am J Respir Crit 1995;152:1107-36.
176. Karabıyıkoglu G, Solunum Fonksiyon Testleri El Kitabı. Ankara. Esen Ofset, 1998:11-30.
177. Tatlıcıoğlu T, Solunum Fonksiyon Testlerinin Klinik Uygulaması. Yeni Tıp Dergisi, Akciğer Hastalıkları Özel Sayısı 1990;7(2):17-33.
178. Warren M. Gold, M.D. Pulmonary Function Testing. In Murray JF, NAdel JA. Ed. Textbook of Respiratory Medicine. Second edition, Philadelphia, WB Saunder company 1994; 798-893.
179. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzsen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. Rheumatology (Oxford) 2006;45:746-50.
180. Ben-Chetrit E, Touitou I. The impact of MEFV gene identification on FMF: an appraisal after 15 years. Clin Exp Rheumatol 2012;30: 3-6.
181. Ozen S, Demirkaya E, Amaryan G, et al. Results from a multicentre international registry of FMF: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. Ann Rheumatol dis. 2013; 2012-202708.
182. Onen F, Sümer H, Turkay S, et al. İncresed frequency of familial mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. Clin Exp Rheumatol 2004;22:31-33.
183. İnal A, Yılmaz M, Kendirli S, Altıntas D and Karakoç G. The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. Rheumatol Int (2009) 29: 1279-85.
184. Anuela Kondi, Ve´ronique Hentgen, Maryam Piram, Alexia Letierce, Se´verine Guillaume-Czitrom, Isabelle Kone´-Paut. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders. Rheumatology 2010;49:2200-03.

185. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et al. MEFV mutation analysis in patient suffering from amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *Amyloid* 1999 (6):1-6.
186. Gershoni-Barush R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet.* 2001;9:634-37.
187. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1804-11.
188. Çakmak E, Ece A, Kelekçi S, Yolbaş İ, Güneş A, Şen V. Ailesel Akdeniz ateşli çocuklarda atak sırasındaki ve ataksız dönemdeki akut faz yanıtlarının karşılaştırılması *JCEI*:2013;4(2):213-18.
189. Peru H, Altun B, Dogan M, Kara F, Elmaci AM, Oran B. The evaluation of carotid intima-media thickness in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2008;27:689–94.
190. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, Erdogan D, Unler GK, Ciftci O, Topcu S, Kayhan Z, Yucel E, Muderrisoglu H. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis* 2007;195:161–67
191. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301–06.
192. Coban E, Adanır H. Platelet activation in patients with Familial Mediterranean Fever *Platelets*, September 2008; 19(6): 405–08.
193. Brik R, Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Barak L, Bentur L. Pulmonary manifestations and function tests in children genetically diagnosed with FMF. *Pediatric Pulmonology* 2003;35:452-55.
194. Kosan C, Cayir A, Turan MI. *Braz J Med Biol Res.* Relationship between genetic mutation variations and acute-phase reactants in the attack-free period of children diagnosed with familial Mediterranean fever. 2013;46(10):904-08.
195. Gasparyan A. Y, Ayvazyan L., Mikhailidis D. P., and Kitis G. D., “Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?” *Current Pharmaceutical Design*, vol. 17, no. 1, pp. 47–58, 2011.

196. Milovanovic M, Nilsson E, and Jaremo P, "Relationships between platelets and inflammatory markers in rheumatoid arthritis," *Clinica Chimica Acta*, vol. 343, no. 1-2, pp. 237–240, 2004.
197. Baynes R. D., Lamparelli R. D. V., Bezwoda W. R., Gear A. J., Chetty N., and Atkinson P, "Platelet parameters—part II: platelet volume number relationships in various normal and disease states," *South African Medical Journal*, 1988;73, no. 1, pp. 39–43.
198. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U et al., "Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis," *Joint Bone Spine*, vol. 75, no. 3, pp. 291–294, 2008.
199. Danon YL, Laor A, Shleisinger M, Zemer D. Decreased incidence of asthma in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci*. 1990;26:459–480
200. Ozyilkan E, Simsek H, Telatar H. Absence of asthma in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci* 1994;30:237– 38.
201. Brenner-Ulman A, Melzer-Ofir H, Daniels M, Shohat M. Possible protection against asthma in heterozygotes for familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*:1;1994;53:172–75.
202. Öztaş Sıtkı, Bocutoğlu Ahmet Çağrı, Isparta ve Çevresinde Yaşayan Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Pulmoner Fonksiyonlar ve Yaşam Kalitesi.2011, Uzmanlık tezi: 79-83.
203. Celikbilek_M, Dogan S, Akyol L, Borekci E, Zararsiz G, Kozan M, Gunaydin I. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with familial Mediterranean fever. *J Clin Lab Anal*. 2015 Jan;29(1):80-83.
204. Gülbaş G, Günen H. Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi. *Solunum Dergisi* 2011;13(1):1-8.