

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA KARDİYAK  
FONKSİYONLARIN VE AORTİK KATILIK İNDEKSLERİNİN  
KONVANSİYONEL VE DOKU DOPPLER  
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. SEMA YILDIRIM ARSLAN**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. DOLUNAY GÜRSES**

**DENİZLİ – 2014**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA KARDİYAK  
FONKSİYONLARIN VE AORTİK KATILIK İNDEKSLERİNİN  
KONVANSİYONEL VE DOKU DOPPLER  
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. SEMA YILDIRIM ARSLAN**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. DOLUNAY GÜRSES**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma  
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 22.01.2014 tarih ve  
2013TPS026 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ - 2014**

Prof. Dr. Dolunay GÜRSES danışmanlığında Dr. Sema YILDIRIM ARSLAN tarafından yapılan “Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında kardiyak fonksiyonların ve aortik katılık indekslerinin konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması 20/06/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalında TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Aziz POLAT

ÜYE: Prof. Dr. Dolunay GÜRSES

ÜYE: Prof. Dr. A. Ruhi ÖZYÜREK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım 20/06/2014

Prof. Dr.  
Hava Herken  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgmeden bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten, çok sevdiğim ve sonsuz saydığım değerli tez hocam Prof. Dr. Dolunay GÜRSES'e,

Tezimin yapılmasında büyük katkıları olan ve hasta desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Selçuk YÜKSEL ve Pediatrik Romatoloji ve Nefroloji ekibinden Dr. Tülay BECERİR, Dr. Havva EVRENGÜL'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aziz POLAT ile tez istatistik aşamasında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Ahmet ERGİN ve tüm hocalarıma,

Dört yıllık bu zorlu süreçte sevgi, hoşgörü, anlayış ve dostluklarıyla hayatımı kolaylaştıran çok değerli asistan arkadaşlarıma, özellikle hamileliğim süresince yardımlarını esirgemeyen, tezimde emeği geçen Dr. Şefika ÇÖLGEÇEN ve Dr. Özlem GÜL'e,

Hoşgörü ve anlayışı için Ege Üniversitesi Pediatrik Kardiyoloji bölümünden Prof. Dr. A. Ruhi Özyürek'e,

Yaşamımın her döneminde beni destekleyen, hep doktor olmamı ama herşeyden önce dürüst ve iyi niyetli olmamı isteyen, bana verilen en büyük nimet olarak gördüğüm, canım ailem: Annem, babam ve abime,

Ve son olarak iki yıllık dönemde yanımda olan, beni destekleyen eşime ve minik kızıma

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sema YILDIRIM ARSLAN

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI .....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	IX
TABLolar DİZİNİ .....	X
ÖZET .....	XII
İNGİLİZCE ÖZET .....	XIV
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
A.AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ.....	2
1.Tanımı ve tarihçesi .....	2
2.Epidemiyolojisi.....	2
3.Genetik.....	3
4.Patogenez.....	4
5.Semptomlar.....	5
6.Tanı.....	9
7.Laboratuvar.....	11
8.AAA'da hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesi.....	11
9.Tedavi.....	12
10.Komplikasyonlar.....	12
11.Prognoz.....	17
B.ELEKTROKARDİYOĞRAFİ.....	17
a.Sinüs ritminin oluşum.....	17
b. QT intervali.....	18
c. QT dispersiyonu.....	19

<b>C. EKOKARDİYOĞRAFI.....</b>	<b>19</b>
<b>a.Ekokardiyografinin sınıflandırılması.....</b>	<b>20</b>
<b>D.DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI (DDE).....</b>	<b>24</b>
<b>E.AORTİK KATILIK (SERTLİK) İNDEKSLERİ.....</b>	<b>27</b>
<b>F.24 SAATLİK RİTİM HOLTER ELEKTROKARDİYOĞRAFI MONİTORİZASYONU.....</b>	<b>28</b>
<b>a. Zaman ölçümleri (<i>Time domain</i>).....</b>	<b>29</b>
<b>b. Frekans ölçümleri (<i>Frequency domain</i>).....</b>	<b>30</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>31</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>42</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>72</b>
<b>SONUÇLAR .....</b>	<b>92</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>95</b>

## KISALTMALAR ÇİZELGESİ

<b>A</b>	:Geç diyastolik dalga velositesi
<b>AA</b>	:Amyloid associate chain
<b>AAA</b>	:Ailesel Akdeniz Ateşi
<b>APSGN</b>	:Akut poststreptokoksik glomerulonefrit
<b>ARA</b>	:Akut romatizmal ateş
<b>ASC</b>	:Apopitozis nokta benzeri protein
<b>CARD</b>	:Caspase recruitment domain
<b>CC</b>	:Coiled coil
<b>DD</b>	:Death domain
<b>DDE</b>	:Doku Doppler ekokardiyografi
<b>DED</b>	:Death effector domain
<b>DIS</b>	:Aortik distensibility
<b>DT</b>	:Deselerasyon zamanı
<b>E</b>	:Erken diyastolik dalga velositesi
<b>EKG</b>	:Elektrokardiyografi
<b>Ep*</b>	:Diyastolik basınç ile normalleştirilmiş gerilme elastik modülü
<b>Ep</b>	:Gerilme elastik modülü
<b>ET</b>	:Ejeksiyon zamanı
<b>FS</b>	:Fraksiyonel kısalma
<b>HDL</b>	:Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HF</b>	:Yüksek frekans
<b>HSP</b>	:Henoch Schönlein Pururası
<b>IL</b>	:İnterlökin
<b>IVCT</b>	:İzovolemik kontraksiyon zamanı
<b>IVRT</b>	:İzovolemik relaksasyon zamanı
<b>İVS</b>	:İnterventriküler septum
<b>İYE</b>	:İdrar yolu enfeksiyonu

<b>KHD</b>	:Kalp hızı değişkenliği
<b>LA</b>	:Sol atriyum
<b>LDL</b>	:Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LF</b>	:Düşük frekans
<b>LTB<sub>4</sub></b>	:Lökotrien B <sub>4</sub>
<b>LV</b>	:Sol ventrikül
<b>LVAD</b>	:Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
<b>LVK</b>	:Sol ventrikül kitlesi
<b>LVKi</b>	:Sol ventrikül kitle indeksi
<b>MEFV</b>	:Mediterranean fever
<b>MF</b>	:Orta frekans
<b>MPI</b>	:Miyokard performans indeksi
<b>NO</b>	:Nitrik oksit
<b>PAN</b>	:Poliarteritis Nodosa
<b>PDDD</b>	:Pulsed dalga Doku doppler
<b>RDK</b>	:Rölatif duvar kalınlığı
<b>RMSSD</b>	:Root mean square of successive differences
<b>RV</b>	:Sağ ventrikül
<b>S</b>	:Sistolik dalga velositesi
<b>SAA</b>	:Serum amiloid A
<b>SDNN</b>	:NN intervallerinin standart sapması
<b>SLE</b>	:Sistemik lupus eritematozus
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	:Tümör nekroz faktör alfa
<b>VLDL</b>	:Çok düşük dansiteli lipoprotein
<b>VKİ</b>	:Vücut kitle indeksi
<b>VLDL</b>	:Çok düşük dansiteli lipoprotein
<b>VLf</b>	:Çok düşük frekans
<b>ULF</b>	:Ultra düşük frekans
<b><math>\beta</math> SI</b>	:Aortik stiffness $\beta$ index



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1</b>	Transmitral diyastolik akım parametreleri..... 23
<b>Şekil 2</b>	Doku Doppler ekokardiyografide saptanan zaman aralıklarının şematik görünümü..... 26
<b>Şekil 3</b>	QT intervalinin hesaplanması ..... 34
<b>Şekil 4</b>	Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografide miyokardiyal hızların kaydedildiği segmentlerin şematik görünümü ..... 38
<b>Şekil 5</b>	Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi ile interventriküler septum bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği..... 38
<b>Şekil 6</b>	Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği..... 39
<b>Şekil 7</b>	Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi ile sağ ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği..... 39
<b>Şekil 8-9</b>	Çalışma ve kontrol grubunda Mitral E ve A verileri..... 59
<b>Şekil 10</b>	Çalışma ve kontrol grubunda Mitral E/A değerleri..... 59
<b>Şekil 11-12</b>	Çalışma ve kontrol grubunda triküspit A ve E/A değerleri..... 60
<b>Şekil 13-14</b>	Çalışma ve kontrol grubunda $S_{dt}$ ve $E_{dt}$ değerleri..... 64
<b>Şekil 15-16</b>	Çalışma ve kontrol grubunda $A_{dt}$ ve $E_{dt}/A_{dt}$ değerleri..... 64
<b>Şekil 17-18</b>	Çalışma ve kontrol grubunda $S_{divs}$ ve $E_{divs}$ değerleri..... 65
<b>Şekil 19-20</b>	Çalışma ve kontrol grubunda $A_{divs}$ ve $E_{divs}/A_{divs}$ değerleri.. 65
<b>Şekil 21-22</b>	Çalışma ve kontrol grubunda $S_{dm}$ ve $E_{dm}$ değerleri..... 66
<b>Şekil 23-24</b>	Çalışma ve kontrol grubunda $A_{dm}$ ve $E_{dm}/A_{dm}$ değerleri..... 66
<b>Şekil 25</b>	Çalışma ve kontrol grubunda aortun ortalama sistolik ve diyastolik çapları..... 69
<b>Şekil 26</b>	Çalışma ve kontrol grubunda ortalama aortik katılık parametreleri..... 69

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> Tel-Hashomer kriterleri .....	10
<b>Tablo 2</b> Yalçinkaya ve Özen'in önerdiği AAA tanı kriterleri .....	10
<b>Tablo 3</b> Pras hastalık şiddet skorlaması .....	11
<b>Tablo 4</b> Sık kullanılan kalp hızı değişkenliği zaman ölçütleri .....	30
<b>Tablo 5</b> Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve antropometrik parametrelerine ait verileri.....	43
<b>Tablo 6</b> Ailesel Akdeniz Ateş'li hastaların Yalçinkaya ve Tel- Hashomer kriterlerine göre klinik verileri .....	45
<b>Tablo 7</b> AAA'lı hastalarda sık tespit edilen mutasyonlar.....	46
<b>Tablo 8</b> AAA'lı hastaların genetik özelliklerine göre semptom ve bulguların dağılımı.....	47
<b>Tablo 9</b> Hastaların genetik mutasyonlara göre dağılımı.....	48
<b>Tablo 10</b> Çalışma ve kontrol grubuna ait laboratuvar verileri.....	50
<b>Tablo 11</b> AAA ve kontrol grubunun elektrokardiyografik bulgular açısından karşılaştırılması.....	52
<b>Tablo 12</b> M694V mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda elektrokardiyografik bulguların karşılaştırılması.....	53
<b>Tablo 13</b> Çalışma ve kontrol grubuna ait M-mode ekokardiyografik değerlendirmelere ait sonuçlar.....	55
<b>Tablo 14</b> M694V mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda M-mode ekokardiyografik değerlendirmelere ait sonuçlar.....	56
<b>Tablo 15</b> Çalışma ve kontrol grubunda standart pulsed Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen sol ve sağ ventrikül değerleri....	58
<b>Tablo 16</b> M694V mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda standart pulsed Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen sol ve sağ	

	ventrikül	61
	değerleri.....	
<b>Tablo 17</b>	Çalışma ve kontrol grubunda Pulsed dalga doku Doppler EKO ile elde edilen veriler.....	63
<b>Tablo 18</b>	M694V mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda Pulsed dalga doku Doppler EKO ile elde edilen veriler.....	67
<b>Tablo 19</b>	AAA ve hasta grubunda aortik katılık parametreleri.....	68
<b>Tablo 20</b>	M694V mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda aortik katılık parametreleri.....	70
<b>Tablo 21</b>	"Time domain" kalp hızı değişkenliği parametrelerinin AAA ve kontrol grubunda karşılaştırılması.....	71
<b>Tablo 22</b>	"Time domain" kalp hızı değişkenliği parametrelerinin M694V mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda karşılaştırılması.....	71
<b>Tablo 23</b>	Türkiye'den yapılan farklı çalışmalarda MEFV mutasyonlarının dağılımının gösterilmesi.....	75

## ÖZET

### **Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında kardiyak fonksiyonların ve aortik katılık indekslerinin konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi** **Dr. Sema YILDIRIM ARSLAN**

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve eklem tutulumu ile karakterize otozomal resesif geçişli, otoenflamatuvar bir hastalıktır. Kronik enflamasyona sekonder kardiyovasküler tutulumlar görülebilmektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde kardiyovasküler tutulum, önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisidir. AAA'lı çocuklarda kardiyovasküler tutulumu değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışma AAA'lı çocuklarda olası kardiyak etkilenmeyi elektrokardiyografi, konvansiyonel ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi ve Holter elektrokardiyografi ile değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Çalışmamıza 75 AAA'lı çocuk ve 50 sağlıklı çocuk alınarak kardiyak fonksiyonlar değerlendirildi. Gruplar arasında yaş, boy, cinsiyet, vücut kitle indeksi, arteriyel kan basıncı açısından farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Ventriküler repolarizasyon homojenitesini değerlendiren QT ve QTc dispersiyonu her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ). AAA'lı grupta konvansiyonel ekokardiyografi ile değerlendirilen sol ventrikül diyastol sonu (LVd) ve sistol sonu çapları (LVs), sol ventrikül arka duvar (LVADd, LVADs) ve interventriküler septum kalınlıkları (İVSd, İVSs) ile sol ventrikül kitlesi (LVK), sol ventrikül kitle indeksi (LVKi) ve rölatif duvar kalınlığı (RDK), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma zamanı ile, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma zamanı kontrol grubu ile benzerdi ( $p>0,05$ ). Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile AAA'lı grupta mitral kapak maksimum E dalga hızı ve E/A oranı ile triküspit kapak maksimum E dalga hızı ve E/A oranı düşük, triküspit kapak maksimum A dalga hızı ise yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikülde  $S_{dm}$ ,  $E_{dm}$ ,  $E_{dm}/A_{dm}$  düşük,  $A_{dm}$  ise yüksek; sağ ventrikülde  $S_{dt}$ ,  $E_{dt}$ ,  $E_{dt}/A_{dt}$  düşük,  $A_{dt}$ ,  $DT_{dt}$ ,  $IR_{dt}$  yüksek, interventriküler septumda  $E_{divs}$ ,  $E_{divs}/A_{divs}$  düşük,  $A_{divs}$  ise yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Aortik sistolik ve diyastolik çaplar

her iki grupta benzerken ( $p>0,05$ ), AAA'lı grupta aortik sertlik parametrelerinden aortik gerginlik ve distensibility düşük;  $E_p$ ,  $E_p^*$ , aortik katılık ise yüksek olarak bulundu ( $p<0,05$ ). Kalp hızı değişkenliği parametrelerinden ortalama kalp hızı, ortalama RR zamanı, minimum ve maksimum kalp hızı, SDNN ve SDANN değerleri her iki grupta benzerken, SDNN indeksi, RMSSD ve pNN50 değerleri AAA'lı grupta azalmış olarak saptandı ( $p<0,05$ ). M694V mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında; elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve Holter elektrokardiyografik bulgular her iki grupta benzer bulundu ( $p>0,05$ ). Bulgularımız, AAA'lı çocuklarda ataksız dönemde bile kardiyak etkilenmelerin varlığını işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, doku Doppler ekokardiyografi, elektrokardiyografi, kalp hızı değişkenliği, aortik katılık

## SUMMARY

### **Assessment of cardiac functions and aortic stiffness indexes with tissue Doppler ecocardiography in Familial Mediterranean Fever patients**

**Dr. Sema YILDIRIM ARSLAN**

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive autoinflammatory disease, characterized with recurrent fever, abdominal pain, chest pain and joint involvement. Cardiovascular involvement can be seen secondary to chronic inflammation. This severe outcome is a major cause of morbidity and mortality in FMF patients. There are a few studies investigating cardiovascular involvement in FMF patients. This study is conducted in order to assess possible cardiac involvement in FMF patients using electrocardiogram, conventional echocardiography, tissue Doppler echocardiography and Holter electrocardiogram.

The study population included 75 patients with FMF and 50 healthy children. There are no significant differences between the two groups in age, height, sex, body mass index, arterial blood pressure parameters ( $p>0,05$ ). QT and QTc dispersion parameter, which shows ventricular repolarization homogeneity in the two groups were similar ( $p>0,05$ ). Left ventricle end-diastolic (LVd) and end-systolic diameters (LVs), left ventricle posterior wall thickness (LVPWd, LVPWs) and interventricular septum thickness (IVSd, IVSs) and left ventricle mass (LVM), left ventricle mass index (LVMi) and relative wall thickness (RWT), LV ejection fraction and fractional shortening time, RV ejection fraction and fractional shortening time parameters assessed with conventional echocardiography in FMF patients were similar to the parameters in control group ( $p>0,05$ ). While mitral valve maximum E wave velocity and E/A ratio and tricuspid valve maximum E wave velocity and E/A ratio were found to be decreased, tricuspid valve maximum A wave velocity was found to be increased by standart Doppler echocardiography in FMF patients ( $p<0,05$ ). Left ventricle  $S_{dm}$ ,  $E_{dm}$ ,  $E_{dm}/A_{dm}$  were decreased and  $A_{dm}$  was increased, right ventricle  $S_{dt}$ ,  $E_{dt}$ ,  $E_{dt}/A_{dt}$  were decreased and  $A_{dt}$ ,  $DT_{dt}$ ,  $IR_{dt}$  were increased, interventricular septum  $E_{divs}$ ,  $E_{divs}/A_{divs}$  were decreased and  $A_{divs}$  was increased by the measurements made by tissue Doppler echocardiography

in FMF patients ( $p < 0,05$ ). While aortic systolic and diastolic diameters were similar in both groups ( $p > 0,05$ ), aortic strain and distensibility were decreased and  $E_p$ ,  $E_p^*$ , stiffness parameters were increased in FMF patients ( $p < 0,05$ ). While mean heart rate, mean RR time, minimum and maximum heart rate, SDNN and SDANN parameters among heart rate variability parameters were similar in the two groups, SDNN index, RMSSD, pNN50 values were found to be decreased in FMF patients ( $p < 0,05$ ). FMF patients with and without M694V mutation were similar by electrocardiographic, echocardiographic and Holter electrocardiographic findings ( $p > 0,05$ ).

Our findings show cardiac involvement can exist in FMF patients even during non-attack period.

Key words: Familial Mediterranean Fever, tissue Doppler echocardiography, electrocardiography, heart rate variability, aortic stiffness

## GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) ateş, peritonit, sinovit ve plörit atakları ile karakterize, otozomal resesif geçişli, nedeni tam bilinmeyen genetik kökenli, otoenflamatuvar bir hastalıktır. Bazı hastalarda deri lezyonları, vaskülit ve amiloidoz da görülebilmektedir (1). Hastalık özellikle Yahudi, Türk, Ermeni ve Arap toplumlarında sık görülmektedir (1). Türkler’de görülme sıklığı 1/1000 olarak bildirilmiştir (2). AAA kendi kendini sınırlayan ataklar ile seyrederek. Ataksız dönem de bile devam eden enflamasyon mevcut olabilir (1). Patogenezinde C5a inhibitör protein eksikliği, katekolamin metabolizma bozukluğu, otoimmünite ve lipokortin eksikliği sorumlu tutulsa da; son çalışmalarda 16. kromozomdaki MEFV (*Mediterranean fever*) genindeki mutasyon nedeni ile AAA hastalığının oluştuğu bildirilmiştir (3). Bu gen, enflamasyon ile ilişkili ‘*pirin*’ veya ‘*marenostrin*’ isimli bir protein kodlar. Bu proteindeki mutasyon sonucu apoptozis gerçekleşmemekte ve enflamasyon baskılanmamaktadır (4). Dolaşıma salınan tümör nekrozis faktör - $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), lökotrien B<sub>4</sub> (LT-B<sub>4</sub>), interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) gibi sitokinler; enflamasyon, endotel disfonksiyonu ve kalınlaşmış intima tabakasına neden olurlar. İnflamasyon sonucu oluşan endotel disfonksiyon ile intima media tabakasındaki kalınlaşma erken ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleridir (5,6). AAA’lı erişkin hastalarda aritmi insidansında artış, QT dispersiyonunda bozulma, kalp hızı değişkenliğinde (KHD) azalma, ventrikül disfonksiyonu ve aort elastisinde bozulmalar olduğu bildirilmesine rağmen (5-8), çocuklarda KHD ve aort elastisini değerlendiren çalışma henüz bulunmamaktadır.

Çalışmamız, AAA’lı çocuklarda olası kardiyak etkilenmelerin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı.



## GENEL BİLGİLER

### A. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

#### 1. Tanımı ve Tarihçesi

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA); tekrarlayan ataklarla seyreden, 6-96 saat içerisinde kendiliğinden düzelen ve genellikle ateş ve ağrının eşlik ettiği periton, plevra ya da sinoviyal enflamasyon ve/veya deri döküntüleri ile karakterize otozomal resesif geçişli, otoenflamatuvar bir hastalıktır (1).

Hastalık ilk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından (9), rekürren ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir kızda “*olağandışı tekrarlayan peritonit*” ve Siegal tarafından (10) 1945 yılında “*iyi huylu tekrarlayan peritonit*” adı ile tanımlanmıştır. Son olarak 1958 yılında Heller ve Sohar (11), ilk kez Ailesel Akdeniz Ateşi tanımını kullanılmışlardır. Hastalığın otozomal resesif kalıtıldığıının ve kolşisinin tedavideki etkinliğinin gösterilmesinden sonra, 1997 yılında 16. kromozomun kısa kolunda “*pirin/marenostrin*” geni izole edilmiştir (12-14).

#### 2. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi birçok etnik grupta görülmekle birlikte, Doğu Akdeniz kökenli olan Türkler, Ermeniler, Araplar ve Sefardik Yahudiler’inde daha sık görülmektedir. Japonya, Yunanistan, İtalya, Belçika, Almanya, Polonya, Avustralya, İspanya, Fransa ve Brezilya’dan da hastalar bildirilmiştir (15). Özellikle Kuzey Afrika’lı Sefardik Yahudiler hastalığın en şiddetli seyrettiği ve amiloidozun en sık görüldüğü gruptur. Vakaların %60’ında amiloidoz geliştiği bildirilmiştir (3). Epidemiyolojik çalışmalarda, Kuzey Afrika’daki Sefardik Yahudiler’inde prevalans 1/250-1/1000 arasında gösterilmiştir (15). Hastalık ikinci sıklıkta İspanya’dan Türkiye, Irak ve Balkan ülkelerine göç eden Yahudiler’de görülmektedir (15). Ülkemizden yapılan çalışmalarda ise, AAA prevalansı 1/1000 ile 1/17835 arasında bulunmuştur (2,16). Türkiye’de AAA prevalansı bölgesel özellik göstermektedir. Sivas, Tokat, Kastamonu gibi Orta Anadolu

Bölgesi'nde %0,88 gibi yüksek prevalansta görülürken; Denizli'de 1/3400 oranında görüldüğü bildirilmiştir (17,18). Türk AAA çalışma grubu, Türkiye'deki AAA hastalarının %70'inin Doğu ve Karadeniz Bölgesi kökenli, %24'ünün İç Anadolu ve düşük bir kısmının Ege Bölgesi kökenli olduğunu rapor etmişlerdir (19). Taşıyıcılık sıklığı ise Sefardik Yahudiler'inde 1/5-1/10, Ermeniler'de 1/7, Türkler'de 1/5 olarak bulunmuştur (19-21).

### 3. Genetik

Ailevi Akdeniz Ateşi otozomal resesif geçişli bir hastalıktır . ‘‘Uluslararası AAA Konsorsiyumu’’ ve ‘‘Fransız AAA Konsorsiyumu’’ tarafından birbirinden bağımsız olarak klonlanan AAA genine MEFV geni adı verilmiştir (13,14). MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p) 13.3 bölgesinde 10 ekzonluk, 15 kilobazlık bir gendir ve 3505 nükleotitden oluşmaktadır. Hastalıktan sorumlu tutulan bu gen; 781 aminoasitlik Amerikalı araştırma grubunun ‘‘pirin’’ (Latince pyrexia: ateş düzenleyen protein), Fransız araştırma grubunun ‘‘mareonostrin’’ (Latince mareo nostrum: bizim deniz) adını verdikleri proteini kodlamaktadır (13,14). ‘‘Pirin/mareonostrin’’ proteinin normal enflamasyon kontrolünde ‘‘süpresör-otoregülatör’’ olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Hastaların üçte ikisinden fazlasında MEFV mutasyonlarından M694V, V726A, M694I, M680I, E148Q mutasyonları görülmektedir (13). M694V mutasyonunun Nonaskenazi Yahudiler'inde ve Türkler'de, M680I mutasyonunun Ermeniler'de; V726A mutasyonunun Askenazi ve Irak Yahudiler'inde; M694I mutasyonunun ise Araplar'da sık olduğu gösterilmiştir (19-22). Türkler'de en sık görülen M694V mutasyonunun farklı çalışmalarda %16,9 ile %51,4 arasında olduğu bildirilmiştir (19,23,24).

MEFV mutasyon analizinde, her iki mutasyon aynı ise homozigot; farklı mutasyonlara sahipler ise bileşik heterozigot; sadece tek allelde mutasyon belirlenmiş ise taşıyıcı veya heterozigot olarak değerlendirilir. Her iki allelde de mutasyon

gözlemlenmesi, AAA tanısını doğrulamaktadır. Mutasyon analizinin olumsuz çıkması ile tanının dışlanması sağlanamaz.

#### **4. Patogenez**

Ailevi Akdeniz Ateşi'nden sorumlu olan gen tanımlanmış olmasına rağmen etyopatogenez henüz tam olarak anlaşılammıştır. AAA oluşumunda birçok hipotez ileri sürülmüştür. Önceleri, hastalığın allerji olabileceği düşünülmüş (10), tekrarlayan peritonit atakları olan bir hastanın ataklarının reserpin ile baskılandığı ve noradrenalin infüzyonu ile uyarıldığı gösterilmesi üzerine hastalığın patogenezinde katekolamin metabolizmasına dikkat çekilmiştir (25). Barakat ve arkadaşları (26), metaraminol infüzyonundan 48 saat sonra kontrol grubunda atak olmamasına rağmen, AAA'lı hastalarda atak geliştiğini göstermişlerdir.

AAA gelişiminde çeşitli immunolojik bozuklukların da rol oynayabileceği düşünülmüştür (27). Matzner ve arkadaşları (27), C5a inhibitör eksikliğini göstermişlerdir. C5a inhibitör eksikliği nedeni ile enflamatuvar yanıtın yetersiz baskılandığı ve nötrofil kemotaksisinin inhibe edilemediği düşünülmektedir (1,27). Aisen ve arkadaşları ise (28) AAA'lı hastaların serumlarında lipooksijenaz yolunun ürünleri olan 5, 9 ve 13 hidroksi-eikosotetraenoik asidin yüksek olduğunu göstermişlerdir. AAA'nın tam aydınlatılmayan patogenezinde sitokin yapımının da rol oynadığını düşündüren veriler vardır. TNF-  $\alpha$ ; enflamasyonun ilk aracısıdır. TNF-  $\alpha$ 'nın hem hipotalamustaki ateş merkezini uyararak, hem de IL-1 yapımını arttırarak vücut ısısını yükselttiği, nötrofilleri aktive ettiği, endotel hücre yüzeyinde adezyon molekül ekspresyonunu indükleyerek endotel hücrelerine lökosit adezyonunu arttırdığı gösterilmiştir (29). Çalışmalarda TNF-  $\alpha$  düzeylerindeki artışın yanında, IL-2, IL-6, IL-8 ve Th1'den salgılanan interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) düzeylerinin atak döneminde sağlıklı gruba göre yüksek olduğu gösterilmiştir (28,30). AAA'da ataksız dönemlerde bile subklinik enflamasyonun devam ettiği bilinmektedir. Ataksız dönemde de CRP değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (30).

Shohat ve arkadaşları (31) lipokortin eksikliği temeline dayanan olası patogenetik bir mekanizma bildirilmişlerdir. Bu mekanizmaya göre, AAA'lı hastalarda lipokortin eksikliğine bağlı olarak fosfolipaz A<sub>2</sub> baskılanamamakta ve araşidonik asit ve diğer enflamatuvar mediatörlerin salınımı artmaktadır. Bu mekanizmayla AAA'nin neden steroide yanıt vermediği de açıklanabilmektedir.

Hastalığın patogenezini açıklamada tüm veriler yetersiz kalmış, 1997 yılında MEFV geni izole edilmiştir (16,17). MEFV geni "*pirin*" veya "*marenostirin*" isimli proteini kodladığı ve bu proteinin enflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (4). "*Pirin*" proteini dört farklı bölüm içerir: "*Pirin parçası (pyD)*", "*B30.2/rfp/SPYD*", "*B – box*" ve "*coiled coil (CC)*" bölümüdür (13). Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilgili mutasyonların çoğu "*B30.2*" bölümünü etkilemektedir. Pirin parçası; apoptoziste görevli olan "*DD (death domain)*", "*DED (death effector domain)*" ve "*CARD (caspase recruitment domain)*" bölümleri ile benzerlik gösterir. Pirin parçası "*apoptozis nokta benzeri protein*" (ASC) ile etkileşimdedir, "*pyD*" ASC proteininin "*pyD*" bölümüne bağlanarak apoptozis tetiklenir ve NF-κB (Nükleer faktör kappa beta) aktive olur. NF-κB aktive olunca apoptozis proteinlerinden "*Caspase*" 1 ve 5'i aktive ederek IL-1 β salınmasını sağlar. IL-1 β enflamasyonun en önemli sitokinlerinden biridir ve apoptozisin aktif hale gelmesini sağlar. AAA'da bulunan mutasyonlar sonucunda pirin azalmakta, pirinin ASC ile ilişkisi bozulmakta, apoptozis olamamakta ve enflamasyon baskılanamamaktadır (32).

## 5. Semptomlar

AAA'da semptomlar hastaların %65'inde hayatın ilk on yılında, %90'ında ise ilk 20 yılında ortaya çıkmaktadır (33). Hastalık periton, plevra ya da sinovyal enflamasyon bulgularının eşlik ettiği tekrarlayıcı ateş atakları ile karakterizedir. Deri, perikard, meninksler nadir tutulum yerleridir. Ataklar kısa süreli olup, tedavi edilmeden de 6-96 saat arasında kendiliğinden iyileşmektedir. Atakların en şiddetli dönemi ilk 12 saatte görülür (21). Ataklar arası süre düzensiz olup, atakların önceden kestirilmesi zordur (1). Ataklar arasında hastalar tamamen normaldir ve bu özellik, tanı için önemlidir. Birçok

hastada herhangi bir neden olmaksızın atakların oluştuğu bilinmektedir. Atak oluşumunu tetiklediği bilinen faktörler arasında egzersiz, emosyonel stres, ameliyatlara ve menstrüel sikluslar sayılabilir (34).

Atakların seyri hastalar arasında çeşitlilik gösterebileceği gibi aynı ailenin bireylerinde bile farklı atak seyirleri görülebilmektedir. Ateşin yüksekliği ve tutulan enflamasyon bölgesi bir ataktan diğerine farklılık gösterebilir. Ömür boyu süren bu hastalığın seyrinde bir hastanın, hastalığın çok çeşitli formları ile karşılaşması mümkün olmasına rağmen sıklıkla aynı hastada yıllar boyunca aynı tip atak görülür (2).

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin iki farklı fenotipi vardır: Sıklıkla çocukluk veya adolesan çağda başlayan peritonit, sinovit veya plöritin kısa süreli febril epizotları, fenotip I; kendini başlıca nefropati ile gösteren AA amiloidoz tablosu ise fenotip II olarak bilinir (1).

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde en sık görülen semptomlar peritonit, ateş, artrit, plörit, miyalji, erizipel benzeri eritem olup; Türk AAA grubu tarafından yapılan bir çalışmada (19) peritonit %93,7, ateş %92,5, artrit %47,4, plörit %31,2, miyalji %39,6 ve erizipel benzeri eritem %20,9 sıklığında saptanmıştır.

#### *i. Ateş*

Hastalığın en tipik bulgusudur. Hafif bir ateşten, 40<sup>0</sup>C'ye kadar olabilir ve 12-72 saat içinde kendiliğinden düşer. Ateş hastalığın ilk ve tek bulgusu olabilir. Ancak hafif geçen ataklarda ve kolşisin kullanan hastalarda farkedilmeyebilir (1).

#### *ii. Karın ağrısı*

AAA'da en sık rastlanan atak tipi karın ağrısıdır. Olguların %95'inde vardır ve hastaların yarısında ilk bulgu olabilir. Abdominal atakların Türkler'de %93,7 (19), Ermeniler'de %96 (21), Yahudiler'de %95 (20), Araplar'da da %82 (22) oranında görüldüğü bildirilmiştir. Prodromal bulgu ve semptom olmaksızın aniden başlayıp bir

kadrana lokalize veya tüm karında yaygın olabilir. Bulgular hafif karın distansiyonundan ağır peritonit tablosuna kadar değişen geniş klinik yelpazeye sahiptir. Fizik muayenede karında distansiyon, rebound, duyarlılık ve barsak seslerinde azalma, radyolojik olarak küçük hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Genellikle 12–24 saat sonra karın ağrısının şiddeti azalır ve 1–3 gün içinde atak tamamen geçer. Kabızlık daha sık görülmesine rağmen, hastaların % 10-20'sinde ataklar sırasında ishal gözlenebilir (19).

AAA'da karın ağrısı klinik bulguları akut batına benzemesinden dolayı, apandektomi ve laparotomi yapılmasına yol açabilir (1). AAA hastalarının %19'unda apandektomi yapıldığı bildirilmiştir (19).

### *iii.Eklem tutulumu*

İkinci sıklıkta görülen atak tipi olup, Sefardik Yahudileri'nin %75'inde, diğer Irak Yahudiler'i, Ermeni, Arap ve Türkler'in %50'sinde görülür (1). Artrit sıklığı %40-70 arasında iken, sadece artralji olguların %50'sinden azında görülmektedir (2,19). Artrit çocuklarda erişkinlerden daha siktir (19). Artrit hastaların çoğunda akut veya subakut formda kısa süreli veya kronik gidişli olarak iki farklı şekilde kendini gösterir. Akut eklem tutulumu daha sık görülmektedir. Akut eklem tutulumunda, eklem oldukça ağrılı ve hareket kısıtlıdır. İlk 24 saatte artrite çok yüksek ateş eşlik eder. Sıklıkla ayak bileği, diz ve kalça gibi büyük eklemleri etkiler. Bulgular 24- 48 saat içinde zirveye ulaşır, sonra hızla düzelir ve iz bırakmazlar (19). Artritli olguların %6–10'unda ise aylarca sürebilen uzamış artrit tablosu vardır. Monoartrit, oligoartrit veya nadiren poliartritle seyreden kronik eklem tutulumunda hareket kısıtlılığı aylarca sürer ve komşu kaslarda atrofi olabilir. Tutulan eklemlerde tam iyileşme görülür. Ancak kalçada tam ankiloza giden bir kronik artrit ya da aseptik nekroz geliştiği bildirilmiştir (1).

Ailevi Akdeniz Ateşinde görülen artritin bir diğer formu gezici poliartrittir. Bu vakalar yanlışlıkla akut romatizmal ateş (ARA) ve juvenil idiyopatik artrit (JİA) tanısı aldıklarından, ayırıcı tanı oldukça önemlidir.

#### *iv. Göğüs ağrısı*

Göğüs ağrısı, plevra ya da perikard tutulumuna bağlı görülebilmektedir. Plevral enflamasyona bağlı göğüs ağrısının Türk, Yahudi, Araplar'ın %25–50'sinde, Ermeniler'de ise daha fazla olduğu bildirilmiştir (20,21). Olguların %5'inde plevral atak ilk bulgu olabilir. AAA'nın plevral tutulumu, tek taraflı, akut başlangıçlı, hızlı rezolüsyonlu olur ve ne zaman tekrarlayacağı bilinmemektedir. Tutulan plevra tarafında ağrı inspirasyon ile birlikte artar, solunum sesleri o tarafta azalır ve geçici bir plörezi gelişebilir. Plevral sıvı atak geçince hızla geriler, 48 saat içinde kaybolur ve sekel bırakmaz.

Perikardit görülme sıklığı %0,5-2,4 arasında değişmektedir (35,36). Ülkemizden Tutar ve arkadaşları (36) nadir görülen, tek bulgusu tekrarlayan perikardit olan iki AAA olgusu tanımlamışlardır. Perikardiyal ataklar nadiren perikardiyal tamponat ve konstruktif perikardite yol açabilir (35).

#### *v. Cilt tutulumu*

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin en karakteristik cilt lezyonu erizipel benzeri eritemdir. Lezyon genellikle tek ya da çift taraflı, bacağın ön yüzünde, ayak bileğinde ve ayak sırtında pembe-mor renkli, ciltten hafif kabarıklık eritem şeklindedir. Genellikle 2-3 gün içinde kendiliğinden geriler (3). Beraberinde 1-2 gün süren ateş yüksekliği bulunabilir (1). Bunun dışında ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum da AAA'da görülebilen mukokütanöz lezyonlardır.

#### *vi. Vaskülit*

AAA'lı hastalarda Henoch-Schönlein purpurası (HSP) (%7) ve Poliarteritis Nodosa (PAN) (%1) gibi vaskülitlerin ortaya çıkma oranı genel popülasyona göre daha sık görülmektedir (37,38). Patogenezi tam bilinmemekle beraber; vaskülit gelişen hastaların %50'sinde dolaşan immun kompleksler, kompleman tüketimi ve artmış immün globülin düzeyleri gösterilmiştir (37). Daha az sıklıkla Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE), akut romatizmal ateş (ARA), seronegatif spondilartropatiler,

akut poststreptokoksik glomerulonefrit (APSGN) ve enflamatuvar barsak hastalıkları ile de AAA birlikteliği bildirilmektedir (19).

#### *vii.Kas bulguları*

Miyalji, AAA'nın sık görülen bulgularındandır ve hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir. Ağrı sıklıkla egzersiz sonrası ortaya çıkmakta ve çoğunlukla iki gün içinde sonlanmakta ve istirahat veya nonsteroid antienflamatuvar ilaçlarla düzelmektedir (19).

#### *viii.Diğer*

Orşit, çocuk ve prepubertal erkeklerde görülebilmekte ve AAA'nın ilk bulgusu olabilmektedir. AAA'lı erkek hastaların %5'inden azında skrotal enflamasyon görülmektedir (3). Sekel bırakmaksızın 12–24 saatte kendiliğinden iyileşmekte, bazen komplikasyon olarak testis torsiyonu gelişebilmektedir (1).

Baş ağrısı, ataklara eşlik edebilmektedir. Multiple skleroz, psödotümör serebri, optik nörit, rekürren aseptik menenjit nadir görülen nörolojik belirtiler arasındadır (39). AAA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda %30-40 oranında splenomegali, %3 oranında hepatomegali ve %6 oranında lenfadenopati (LAP) saptanmıştır (39). Diyare ve malabsorbsiyon; intestinal amiloidozise, kolşisin yan etkisine veya eşlik eden enflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı olarak gelişebilir. Nadiren tiroid bez tutulumu olabilir (39).

### **6.Tanı**

Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için kullanılabilen spesifik bir test olmadığından tanı klinik ile koyulur. Uygun klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı, uygun etnik gruptan olma, kolşisine yanıt, başka bir nedene bağlı olmayan AA tipi amiloidozun bulunması ve ataklar arası dönemde hastaların tamamen normal olması tanı için önemlidir. MEFV geni mutasyonu, sadece şüphelenilen hastalarda tanının desteklenmesi



için kullanılır. Mutasyonların gösterilmesi AAA tanısını göstermez. Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı için kliniğin olması gereklidir (40). Tanı için günümüzde Tel-Hashomer kriterleri (40) kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu kriterler ile çocuk hastaların tanısında güçlükler olması nedeniyle Yalçınkaya ve Özen (41) yeni tanı kriterleri geliştirmiştir (Tablo 2).

Bazı vakalarda tipik atak tablosu görülmeyebilir. Atipik olgularda semptomlar daha hafif seyir gösterir ve bu nedenle de tanı zorlukları olabilir. Şüpheli durumlarda genetik tanı önerilmektedir.

**Tablo 1.** Tel-Hashomer kriterleri (40)

<b>Majör Kriterler</b>	<b>Minör Kriterler</b>
1.Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları	1.Tekrarlayan ateşli ataklar
2. Predispozan hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması	2. Erizipel benzeri eritem
3. Sürekli kolşisin tedavisine anlamlı yanıt	3.Birinci derece akrabalarda AAA varlığı

2 major veya 1 majorle birlikte 2 minör kriter varlığında kesin tanı,  
1 major ve 1 minör kriter varlığında olası tanı konulabilir (40)

**Tablo 2.** Yalçınkaya ve Özen'in (41) önerdiği AAA tanı kriterleri

<b>Kriter</b>	<b>Tanımlama</b>
Ateş	Aksiler >38° C, 6–72 saat boyunca, ≥3 atak
Karın ağrısı	6–72 saat boyunca, ≥3 atak
Göğüs ağrısı	6–72 saat boyunca, ≥3 atak
Artrit	6–72 saat boyunca, ≥3 atak, oligoartrit
Ailede AAA öyküsü	

≥3 kriter: %55,3 duyarlılık, %99,3 özgüllük, ≥4 kriter: %21,2 duyarlılık, %100 özgüllük

## 7. Laboratuvar

AAA için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Ataklar esnasında C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, alfa-2 globulin, beta-2 mikroglobulin, serüloplazmin, haptoglobülin, C3, C4 düzeyleri ile eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış ve nötrofil hakimiyeti olan lökositöz görülebilmektedir (1). Bu bulguların tamamının akut ataklar arasındaki dönemlerde normal olduğu bildirilmesine rağmen son zamanlarda SAA'nın subklinik enflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu bildirilmektedir (39). Subklinik enflamasyonu gösteren diğer bir belirteç de plazmadaki "*soluble vasküler endotelial growth faktör*" dür (42). Atak sırasında hastalarda IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ , IL-2 reseptör düzeylerinin yükseldiği; endotelden salgılanan Nitrik oksit (NO) seviyesinin ise azaldığı gösterilmiştir (43). Akut faz yanıtı amiloidoz gelişmiş hastalarda daha abartılıdır. Amiloidozun en erken bulgusu mikroalbuminüri ve proteinürüdür (1).

## 8. AAA'da hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesi

Günümüzde AAA'da hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesinde en çok kullanılan skorlama Pras ve arkadaşlarının yaptığı skorlama sistemidir (44) (Tablo 3). Bu skorlama sistemine göre hastalık; 3-5 puan hafif, 6-9 puan orta, 10 ve üzeri puan ciddi olarak sınıflandırılmaktadır (44).

**Tablo 3.** Pras hastalık şiddet skorlaması (44)

Puan	Başlangıç yaşı (yıl)	Aylık atak sayısı	Artrit	Erizipel benzeri eritem	amiloidoz	Kolşisin dozu (mg/gün)
0	>31					
1	21-31	<1				1
2	11-20	1-2	Akut	Var		1,5
3	6-10	>2	Uzamış		Var	2
4	<6				Fenotip II şeklinde	>2

AAA'ya neden olan mutasyonlar ile hastalık ciddiyeti arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda; homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarda hastalığın daha ağır olduğu, artrit ve erizipel benzeri eritem oranının da daha sık görüldüğü belirtilmiştir (44,45). M694V mutasyonu taşıyan hastalarda amiloidoz sıklığının artmış olduğu belirtilse de Türk popülasyonda yapılan bir çalışmada böyle bir ilişki saptanmamıştır (19).

## **9.Tedavi**

Kolşisin tedavide etkinliği ilk olarak 1972 yılında tanımlanmıştır (12). Kolşisin, metafazda mikrotübül sistemini inhibe ederek, monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltır. Beyaz küre, siklik adenzin monofosfat (cAMP) düzeyini artırarak lizozomal degranulasyonu inhibe eder. Kolşisin ile hastaların %75'inde tam remisyona sağlanırken; %95'inde belirgin iyileşme görülmektedir (46). Önerilen profilaktik kolşisin dozu 1–1,5 mg/gündür. Daha yüksek dozların bölünmüş dozlarda verilmesi önerilmektedir (46).

Zemer ve arkadaşları (47), günlük kolşisin kullanımının AAA atak sıklık ve şiddetini azaltmakla beraber esas olarak hastalığa ikincil amiloidoz gelişimini engellediğini göstermişlerdir. Uygun dozda tedavi alan hastalarda atak görülse bile amiloidoz gelişiminin önlediği görülmüştür (46,47). Genelde kolşisinin 2 mg/gün dozu etkin olamıyorsa daha yüksek dozlarda etkisiz olacağı bildirilmiştir. Bu durumda kolşisin direncinden bahsedilir. Ancak amiloidozu önlediği için kolşisine dirençli atakları olan hastaların bile kolşisin tedavisine devam etmesi önerilmektedir (47).

## **10. Komplikasyonlar**

### ***i.Amiloidoz***

Amiloidoz, çeşitli organlarda fibriler proteinlerin depolanması ile karakterize bir protein metabolizması hastalığıdır. AAA'nın en önemli ve prognozu belirleyen komplikasyonudur. Amiloidoz, "*Amyloid associate chain*" (AA) tipi amiloid fibrillerinden oluşmakta ve SAA olarak isimlendirilmektedir. Uzun süren doku hasarı ve

enflamasyon, SAA seviyelerinin yükselmesine yol açmaktadır. Artan SAA, tek başına amiloid depolanması için yeterli değildir. SAA'nın amiloide dönüşmesinde monositten salgılanan matriks metalloproteinazlar 1, 2 ve 3 gibi enzimlerin etkili olduğu düşünülmektedir (48).

Kolşisin kullanımından önce, amiloidozun AAA'lı hastalarda tüm dünyada benzer sıklıkta gözlenmemesi nedeni ile amiloidoz gelişiminin etnik köken, heredite ve çevresel faktörlerden etkilendiği düşünülmüştür (44). Ebeveyn akrabalığı veya ailede amiloidoz öyküsü olanlarda altı kat daha fazla olduğu saptanarak hereditenin, tedavi edilmeyen Kuzey Afrika Yahudi'lerinde %90, Türkler'de %60 olduğu gösterilerek etnik kökenin, Ermenistan'da yaşayan Ermenilerde %25 iken Amerika'da yaşayan Ermeniler'de %1 oranında olduğu belirtilerek çevresel faktörlerin önemi vurgulanmıştır (20,21).

AAA'da görülen amiloidozun; atakların sıklığı, süresi ve şiddetinden bağımsız olduğu düşünülmeğe de, AAA'lı çocuklarda amiloidoz gelişmesi için bir takım prognostik faktörler gösterilmiştir. Erkek cinsiyet, ailede amiloid öyküsü, ebeveynler arası akrabalık, artrit, persistan mikroalbüminüri ve  $\beta_2$  mikroglobulinüri amiloidoz gelişimini tahmin etmede kullanılan faktörler olarak tanımlanmıştır (15). Ülkemizde amiloidoz görülme sıklığı önceleri %60 civarında saptanırken, erken tanı ve kolşisin yaygın kullanımı sayesinde son yıllarda amiloidoz oranı %2,9'a kadar inmiştir (49).

AAA'ya ikincil görülen amiloidozda klinik tablonun iki farklı şekilde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Fenotip 1, klasik ataklardan sonra amiloidozun görüldüğü tiptir. Fenotip 2 ise, ailesinde AAA olan bireylerde tipik ataklar olmaksızın hastalığın amiloidoz ile başladığı tablodur (1).

AAA'da amiloidoz varlığı, son dönem böbrek yetmezliğine neden olan progresif nefropatiye yol açar. Böbrek dışında; gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, adrenal bezler, kalp, akciğer ve tiroid bezi de amiloidozdan etkilenmektedir (39,50). Amiloidoz başlangıçta böbrek tutulumuna ait belirtiler verir. Önce aralıklı, daha sonra devamlı

proteinüri şeklinde kendini gösterir. Hastaların kliniği proteinürik, nefrotik ve üremik dönem olmak üzere üç bölümde ilerlemektedir. Proteinüri başlangıcından 2-13 yıl sonra son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (39). Amiloidozun en erken görülen bulgusunun proteinüri olması nedeni ile AAA'lı hastalarda tam idrar tahlilinin düzenli aralıklarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Devamlı proteinüri durumunda biyopsi yapılarak amiloidoz gösterilmelidir (40).

Tanıda en yüksek doğruluk oranı böbrek biyopsisi ile sağlanır. Rektal submukozal biyopsi ise %70-80'lik doğruluk oranı ile şüpheli vakalarda en sık başvurulan tanı yöntemidir (40).

### ***ii.AAA'nin kardiyovasküler sistem komplikasyonları***

Kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıkların çoğunda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. AAA'da da kardiyovasküler etkilenme nadir olmakla birlikte görülebilmektedir (51). AAA, akut atak dışında ataksız dönemde de enflamasyon ile seyreden bir hastalıktır. Kronik enflamasyon; endotelial disfonksiyonuna yol açarak kardiyovasküler sistemi etkileyebilir. AAA'lı hastalarda perikardit, aritmi, ateroskleroz, ventrikül disfonksiyonları, kalp hızı değişkenliğinde azalma ve aort elastisitesinde değişiklikler olabileceği bildirilmiştir (5-8).

Otoenflamatuvar hastalıklardan olan AAA akut serözit atakları ile seyrettiği için perikardit ve perikardiyal efüzyon oluşturması en bilinen kardiyak tutulumdur. Enflamatuvar süreç, epikard, miyokard ve perikard tutulumuna neden olur. Perikardit görülme sıklığını Türk AAA çalışma grubu %1,4, Tutar ve arkadaşları %3,6 olarak bildirmişlerdir (19,36). Ancak ülkemizde yapılan bu çalışmaların aksine, Dabestani ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (52); AAA hastalarındaki perikardit sıklığı %27 olarak bildirilmiştir. Perikardit, bazı hastalarda tekrarlayabilir. Tekrarlayan perikardit atakları sonucunda adezyonlar oluşarak olay kronikleşir. Bu durum restriktif perikardit ve kardiyak tamponat gelişimi için risk faktörüdür (36).

AAA hastalarında ritim anomalileri ve ileti bozuklukları olduğu da gösterilmiştir (20, 21). İleti bozukluklarına neden olan ana etmenin endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz olduğu bilinmektedir. Miyokardiyal tutulum ve otonomik disfonksiyon ise repolarizasyon bozukluklarına neden olmaktadır. Repolarizasyon bozuklukları olarak P dalga dispersiyonu ve QT dispersiyonunda (QTd) uzama görülebilmektedir. P dalga dispersiyonunda uzama atriyal taşikardi, QT dispersiyonunda bozulma ventriküler taşikardiye neden olmaktadır. QT dispersiyonunda uzama, "*torsades point*" ve ani ölüme yol açar. Nussinovitch ve arkadaşları (53), AAA ve kontrol grubu arasında QT dispersiyonunda farklılık saptamazlarken, Akçay ve arkadaşları (54) AAA'lı hastalarda QT dispersiyonunun kontrol grubuna göre daha uzun olduğunu ve bu hastalarda ventriküler aritmilere eğilim olabileceğini göstermişlerdir.

Enflamasyon, ateroskleroz başlangıcı ve ilerlemesinde, akut koroner olayların gelişmesi veya kronik iskemik kalp hastalığı oluşmasında önemli bir nedendir (55). Kronik enflamasyonla seyreden tüm hastalıklar gibi AAA'lı hastalarda erken koroner arter hastalığı gelişmesi açısından risk taşımaktadırlar (19). Semptomsuz dönemlerde bile enflamasyonun devam etmesi nedeni ile bu risk daha fazladır (5). Langevitz ve arkadaşları (55), kolşisin tedavisi kullanan AAA'lı hastalarda koroner arter hastalığı prevalansını %15,5 olarak saptamışlardır. Bu oranın genel popülasyondaki koroner arter hastalığı prevalansı ile benzer olması nedeniyle, kolşisinin iskemik kalp hastalığı insidansını azalttığı sonucuna ulaşmışlardır.

Miyokard tutulumu, özellikle ventrikül diyastolik disfonksiyonu enflamatuvar hastalıklarda yaygın görülen bir problemdir. Kalp kasındaki fibröz skar, anormal miyokardiyal kollajen depolanması, fokal enflamasyon, vaskülit, arterit gibi çeşitli mekanizmalar ile ventrikül disfonksiyonunun olduğu bilinmektedir (56). AAA'lı hastalarda ventrikül fonksiyonlarında da bozulma olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (5-8, 56). Erişkin yaş grubunu içeren çalışmalarda; Terekeci ve arkadaşları (57) ventrikül fonksiyonlarında bozulma saptamazken, Çalışkan ve arkadaşları (6) ile Tavail ve arkadaşları (7) sol ventrikül fonksiyonlarının bozulduğunu, Sarı ve arkadaşları

(56) ise sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulduğunu göstermişlerdir. Çocuklarda ise 2009 yılında Baysal ve arkadaşları (8) sadece sol ventrikül fonksiyonlarına bakarak diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğunu saptamışlardır. Özdemir ve arkadaşları (58) 2012 yılında her iki ventrikül fonksiyonlarını incelemiş, sağ ventrikül fonksiyonlarında bozulma olduğunu belirtmişlerdir.

Enflamasyon, arteriyel katılık indeksini arttırır. Enflamasyon sonucu dolaşımda sitokinler artar. Dolaşımdaki enflamatuvar mediyatörlerdeki (TNF-a, IL-2R,IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12, ) artış aortik intimadaki kollajen ve elastini bozar. Elastin azalması arteriyel katılık artışı ile sonuçlanır. Aortik katılık indeksi, aort elastisitesini yansıtır. Aort elastisitesi ise kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir. AAA kronik enflamasyon ile seyrettiğinden diğer romatolojik hastalıklarda olduğu gibi AAA'da da aort elastisitesinde bozulma olabileceği düşünölmüş ve buna yönelik erişkin hastalarda çalışmalar yapılmıştır (7,56,59). Sarı ve arkadaşları (56) aortik katılık indeksinin çalışma ve kontrol grubunda benzer olduğunu, Yıldız ve arkadaşları (59) ile Tavail ve arkadaşları (7) ise, AAA'lı grupta aortik katılık indeksinin arttığını göstermişlerdir. Çocuklarda bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Kardiyak otonom sinir sistemi, kardiyak aktivitenin düzenlenmesinde ve normal kardiyak elektrofizyolojinin modölyasyonunda önemli rol oynar. AAA hastalarında kardiyak otonom sistem etkilenimi olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir (60-63). Kalp hızı değişkenliği, kardiyak otonom sinir sistemini değerlendirmek üzere kullanılan noninvazif bir tekniktir. Nussinovitch ve arkadaşlarının 2011 yılında 20 erişkin AAA hastasında yaptıkları çalışmada (62) amiloidoz gelişen hastalarda kalp hızı değişkenliği daha düşük saptanmıştır. Canpolat ve arkadaşları ise (5) 38 erişkin AAA hastasında kalp hızı değişkenliği parametrelerinde farklılık saptamamışlardır. AAA'lı çocuklarda bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

## 11. Prognoz

Düzenli kolşisin tedavisiyle hem atak sıklığı ve şiddeti, hem de amiloidoz gelişimi kontrol altına alınabilir. Kolşisin tedavisiyle prognoz oldukça iyidir. Hastanın tedaviye uyumu, dolayısıyla eğitimi oldukça önemlidir.

### B. ELEKTROKARDİYOĞRAFİ (EKG)

Çocuk kalp hastalıklarının tanı, tedavi ve izlenmesinde elektrokardiyografi önemli yer tutar. Sağlıklı çocuklarda EKG yaşla ilgili önemli değişiklikler gösterir. Çocuklarda kalp hızı, PR, QRS, QT süreleri, R ve S voltajlarını değerlendirmek için yaşa göre normal değerlerin belirtildiği tablolar kullanılmaktadır (63).

Bir EKG incelemesinde; ritim, kalp atım hızı, P, QRS, T aksı ve QRS-T açısı, PR, QRS ve QT intervalleri, P dalgasının şekli, süresi, QRS süresi, amplitüdü, R/S oranı, anormal Q varlığı, varsa yeri, ST segmenti, T dalgası değişiklikleri değerlendirilir (63).

EKG trasesi 1 mm aralıklı ve 5 mm aralıklı kalın yatay ve dikey çizgilerle bölünmüştür. Bir mm aralıklı yatay çizgilerden segmentlerin süresi ölçülür. Trase doğru kalibre edildiği zaman 10 mm 1 mV'a eşittir. Yatay çizgiler zamanı gösterir. Kağıt hızı genellikle 25 mm/sn olduğundan, her iki ince çizgi arası 0,04 saniyelik bir süreyi ifade eder. Buna göre bir dakika içinde bu çizgilerden 1500 tane vardır. Ritmi düzenli bir EKG'de RR aralığı içinde kaç tane 0,04 sn varsa 1500 bu sayıya bölündüğünde kalp hızı elde edilir. Eğer ritim düzenli değilse 5-10 tane RR aralığı ölçülerek ortalamaları alınır ve 1500 bu sayı ile bölünerek kalp hızı hesaplanır (64).

#### a.Sinüs ritminin oluşumu

Normal sinüs ritmi sinoatriyal (SA) düğümünden çıkar. SA düğüm superior vena kavanın sağ atriüma açıldığı yere yakın, epikardın altında yer alır. Buradan çıkan uyarı sağ ve sol atriümü depolarize eder ve elektrokardiyografik olarak P dalgasını oluşturur (64). Atriyal uyarı atriyoventriküler (AV) düğüme ulaştığında ileti kalbin diğer yapılarına göre nispeten yavaşlar ve PQ segmenti oluşur. Uyarı his huzmesine



ulaştığında ileti çok hızlanmakta ve purkinje fibrilleri yolu ile sağ ve sol dallara ayrılarak ventriküler kası depolarize ederek QRS kompleksini oluşturur. T dalgası ise ventrikülün repolarizasyonu sırasında oluşur, ancak atriyal kasın repolarizasyonu EKG’de görülmez. (64).

### **b. QT intervali**

QT intervalinin ölçümü EKG değerlendirilmesinin önemli bir basamağıdır. İlk olarak 1895 yılında, insan kalbinin elektriksel potansiyelinin izlenmesinde QT intervalinin önemi belirtilmiştir. Yaklaşık 25 yıl sonra Bazett, QT intervalinin ventriküler sistolü yansıttığını ve bu sürecin kalp hızı ile değiştiğini tanımlamıştır (65). Bundan sonra RR intervalinde en doğru biçimde QT hesaplanabilmesi için birçok farklı formül geliştirilmiştir. Ancak QT intervalinin hesaplanmasında günümüzde en sık kullanılan Bazett formülüdür (65).

Modifiye Bazett Formülü (65): Düzeltilmiş QT süresi (QTc) =  $QT/\sqrt{RR}$

Modifiye Bazett formülünde QT aralığı kalp hızına göre (60/dakikaya normalize edilerek) düzeltilmektedir (65). QT süresinin üst sınırı 6 ayın üstündeki çocuklarda 440 msn olarak belirtilmiştir (65).

QT süresi QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan süredir (66). QRS kompleksinin başlangıcı Q dalgasının ilk defleksiyon noktasından başlar. T dalgasının sonu olarak izoelektrik hatta geri döndüğü nokta alınır. U dalgası mevcut ise QT intervali T ve U dalgası arasındaki kavsın en alt noktasından hesaplanır. Ölçüm T dalgasının bu izoelektrik hatta sonlandığı noktadan geri dönülerek yapılır (66). DII, Q dalgasının kolay görülebilmesi nedeni ile QT ölçümünde kullanılabilir en iyi derivasyondur (63).

QT intervali en erken ve en geç ventriküler repolarizasyon arasında geçen süreyi ölçtüğü için, ventriküllerin elektriksel "recovery"sinin belirlenmesinde kullanılabilen bir parametredir (67). QT süresindeki değişkenlik epikardial monofazik aksiyon potansiyali süresi ile yakından ilişkilidir (67). Ventriküler "recovery" zamanının homojen olması

kalbi aritmilere karşı korur. Bölgesel ventriküler repolarizasyonda meydana gelen değişiklikler bu homojeniteyi bozarak QT intervalini uzatır ve aritmi riskini arttırır (67).

### **c. QT dispersiyonu**

QT dispersiyonu 12 derivasyonlu bir EKGden ölçülen maksimum ve minimum QT mesafesi arasındaki fark olarak tanımlanabilir, eğer düzeltilmiş QT mesafeleri kullanılırsa düzeltilmiş QTc dispersiyonu (QTcd) denir (68). QT dispersiyonu miyokardın değişik kısımlarındaki repolarizasyon farkını ve dolayısıyla miyokardiyal repolarizasyondaki heterojeniteyi gösterir, 30 msn ile 40 msn arasındaki değerler normal olarak kabul edilir (68). QT dispersiyonunda artma miyokardın aritmilere duyarlılığını gösteren iyi bir belirteçtir. Ventriküler miyokardın yavaş iletim gösteren sahalarının QT dispersiyonunda artmaya yol açtığı belirtilmiştir. Yavaş iletim gösteren sahaların "Reentran" mekanizma ile oluşan ventriküler taşikardilere neden olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak QT dispersiyonundaki artışın ventriküler taşikardi riskinin gösterilmesinde indirekt bir bulgu olduğu anlaşılmaktadır. QT dispersiyonun ölçümü malign ventriküler taşiaritmileri önceden belirlemede uygulanabilen, invaziv olmayan, basit bir metottür (68).

QT dispersiyonunun akut miyokard infarktüsünde, kronik böbrek yetmezliğinde, hemodiyalizde, diyabetik otonomik nöropatide, karaciğer yetmezliğinde, kronik kalp yetmezliğinde artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (69,70).

### **C.EKOKARDİYOĞRAFI**

Ekokardiyografi (EKO), kalp hastalıklarının tanı ve izleminde önemli rol oynayan, güvenilir, noninvazif, tekrarlanabilir ve pahalı olmayan bir tekniktir. Ultrason dalgalarının kardiyojide kullanılma şekli olup; kardiyak anatomi, fizyoloji ve hemodinami konusunda detaylı bilgiler vermektedir (63). Transduserin içindeki "piezoelektrik" kristaller elektrik uyarısını mekanik uyarıya (ses dalgası) çevirir, dokulara iletilen ses dalgalarından yansıyanlar toplanır, yeniden elektrik uyarısına çevrilerek ekranda görüntü oluşturulur (71).

## **a.Ekokardiyografinin sınıflandırılması**

### **1. M-Mode Ekokardiyografi**

Ekokardiyografinin gelişiminin ilk evresi M-Mode ekokardiyografidir. Kardiyak kontraksiyonda yayılan dalgaların vertikal eksendeki hareketlerinin kaydedilmesi “M-Mode ekokardiyografi”yi oluşturur. Horizontal (X) eksen zamanı, vertikal (Y) eksen dokuların göğüsten uzaklığını ölçer. Hareketli bir organ olan kalbin ritmik hareketlerini ekrana yansıtan bu metodla kalbin anatomik yapısı hakkında kısmen bilgi edinilebilir. Kardiyak boyutların (boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıkları) ölçülmesinde kalp kapak yapıları ve perikardiyal sıvı ölçümünde kullanılmaktadır. Sistolik fonksiyonların global olarak değerlendirilmesinde kullanılan standart bir yöntemdir (72).

### **2.İki Boyutlu (2-D) Ekokardiyografi**

Ses kaynağı sesi yelpaze gibi genişleyen üçgen bir alana doğru yayarsa, titreşimler bir kesit düzeyi oluşturur ve buradaki her dokudan yansıyan dalgalar ekranda resim gibi görülür. En ve boy gibi iki boyut olduğundan, ‘İki boyutlu ekokardiyografi’ denir. Böylece kardiyak yapılar kesitsel ve iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin tanınmasında, damar ve kapak çaplarının belirlenmesinde oldukça faydalıdır (71).

### **3.Doppler Ekokardiyografi**

Doppler etkisi Avusturya’lı fizikçi Christian Doppler tarafından 1842 yılında tariflenmiştir (71). Belli hızda, kısa aralıklarla "*Pulsed-Doppler*" veya devamlı "*Continuous-Doppler*" ile gönderilen ses dalgaları, eritrositlere çarparak geriye yansımakta ve geri gelen sesle eritrositlerin hareket yönü ve hızı belirlenebilmektedir. Pulsed-Doppler tekniğinde tek bir ultrason kristali ses dalgalarını gönderir ve geri alır. Avantajı M-Mode ve 2-D ile çalışabilmesi, noktasal bir bölgeden Doppler sinyali alınmasını sağlaması iken, dezavantajı velosite ölçümünün sınırlı olmasıdır. "*Pulsed-Doppler*" sistemi yüksek frekanslı Doppler dalgalarını saptamada yetersiz olabilir.

Pulsed-Doppler sisteminde saptanabilen en üst frekans sınırına "*Nyquist limiti*" denir. "*Continuous-Doppler*" modunda transduser iki kristalle çalışır. Birisi devamlı dalga gönderirken diğeri ise, yansıyan dalgaları alır ve maksimal Doppler değişimi *Nyquist limiti* ile sınırlı değildir. Bu nedenle "*Continuous-Doppler*" en yüksek velositeleri bile kayıt etmede kullanılabilir (63).

Renkli Doppler görüntüleme bir pulsed-Doppler fonksiyonudur. Bu yüzden yüksek velositeleri görüntülemesi sınırlıdır. Transdusere yaklaşan akım kırmızı, uzaklaşan akım ise mavi olarak boyanır (73). Kan akımının renklenmesinden yararlanılarak küçük vasküler yapılar daha net görüntülenebilir, anormal akım paternleri (jet akım, regürjitan akım, şant akımları vb) kolayca ayırt edilebilir

Kardiyovasküler sistemden geçen kan akımının paterni hakkında bilgi veren bu yöntem, kardiyolojide yaygın olarak kullanılan, kalbin hemodinamisi hakkında çok değerli bilgiler vererek büyük ölçüde kalp kateterizasyonu ihtiyacını azaltan vazgeçilmez bir tanı aracıdır. Bu yöntemle kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları konusunda daha detaylı bilgiler elde etmek mümkün olmuştur (73).

Bir kalp siklusu genel olarak ventrikül sistolü (izovolemik kontraksiyon fazı, ejeksiyon fazı) ve diyastolü (izovolemik relaksasyon fazı, hızlı doluş fazı, diyastaz fazı, atriyum sistolü) olarak iki fazı içerir.

### ***3a. Ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi***

İzovolemik kontraksiyon fazı: Ventrikül sistolünün başlaması ile birlikte her iki ventrikül içindeki basınç hızla yükselmeye başlar. Sol ventrikül içi basınç sol atriyum içi basınçtan ve sağ ventrikül içi basınç sağ atriyum içi basınçtan yüksek düzeye geldiği anda her iki taraftaki atriyoventriküler (A-V) kapaklar kapanır. Bundan sonra her iki ventrikülde basınç hızla yükselmeye devam eder. Sol ventrikül içi basınç aort basıncından, sağ ventrikül içi basınç pulmoner arter basıncından yüksek düzeye çıktığında aort ve pulmoner kapaklar açılır. Ventrikül sistolünün başlangıcından aort ve

pulmoner kapakların açılmasına kadar geçen süreye izovolemik kontraksiyon fazı adı verilir (63,74).

Ejeksiyon fraksiyonu (EF): Ventriküllerden vücuda pompalanan kanın diyastol sonunda ventriküllerde bulunan toplam kan miktarına oranlaması sonucu elde edilen değerdir. Sağlıklı çocuklarda normal EF değeri %66'dır (63,74).

Fraksiyonel kısalma (FS): Ventriküllerin diyastol sonu çapından sistol sonu çapının çıkarılıp, bulunan değer diyastol sonu çapına oranlanması sonucu elde edilen değerdir. Sağlıklı çocuklarda normal FS değeri %36'dır (63,74).

Ekokardiyografik incelemede Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerdir (63,66).

### ***3b. Ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi***

İzovolemik relaksasyon fazı: Semilunar kapakların kapanması ile mitral ve triküspid kapakların açılması arasında gerçekleşen süredir. Bu dönemlerde ventriküler basınç hızla düşer ve giderek negatif basınç oluşur. Atriyumların ve ventriküllerin basıncı eşitlendiğinde atriyoventriküler kapaklar açılır (63,74).

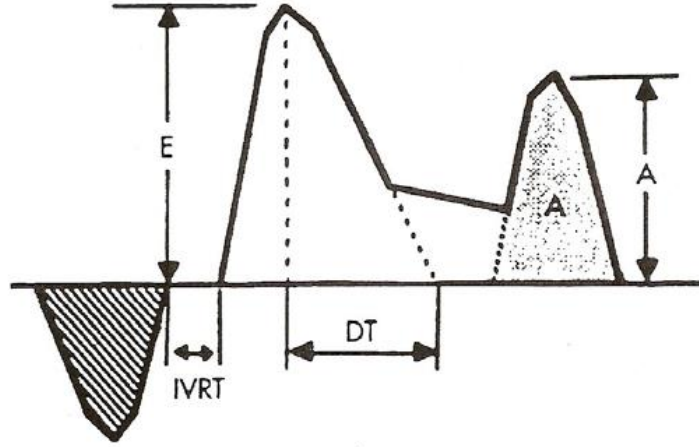
Hızlı doluş fazı: Mitral ve triküspid akımların başlangıcından, sağ ve sol ventriküllerin doluş hızlarının plato yaptığı zamana kadar olan fazdır. Bu faz miyokardın viskoelastik özelliğine, ventriküllerin relaksasyonuna ve kompliyansına bağlıdır. Bu fazda ventriküllerde basınç artmaktadır. Bu basınç artışı ventrikül basınç eğrisinde E dalgası olarak gösterilir (63,74).

Diyastaz fazı (pasif doluş): Hızlı doluş fazının sonundan atriyumların kasılmasının başlangıcına kadar geçen süreyi içermektedir. Ventriküllerin basınç ve volümlerinde çok az değişiklik olduğu bu fazda kalp hızı ve ventriküllerin esnekliği en önemli faktörlerdir (63).

Atriyum sistolü: Atriyumların sistolü ile kanın ventriküllere doluşudur. Atriyumların sistolü sırasında sol atriyum basıncı 6-7 mmHg'ye çıkmakta ve meydana gelen bu değişiklik atriyum basınç eğrisinde A dalgası ile gösterilmektedir (63,74).

Diyastolik işlevler bir çok kalp hastalığında sistolik fonksiyonlardan önce bozulmaktadır. Bundan dolayı diyastolik fonksiyon bozukluğunun saptanması hastalığın erken döneminde tanının koyulmasına olanak sağlar.

Ventriküllerin pulsed-Doppler ekokardiyografi ile diyastolik işlevlerini belirlemek için apikal dört boşluk konumunda, atrioventriküler kapakların hemen üzerinde ve akıma paralel ölçüm yapılır. Bu şekilde elde edilen mitral ve triküspid akım traseleri atriyumlardan ventriküllere geçen kanın zamana göre akım hızını gösterir (65,68). Şekil 1'de transmitral olarak alınmış sol ventrikül akım parametreleri gösterilmiştir



**Şekil 1.** Transmitral diyastolik akım parametreleri. E: Erken diyastolik akım, A: Geç diyastolik (atriyal sistolik) akım, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı (Sol ventrikül ejeksiyonunun bitiminden yani mitral kapağın açılıp erken doluşun başlamasına kadar geçen süre), DT: Deselerasyon zamanı (Erken diyastolik akım velositesinin pik yaptığı nokta ile bu akımın sonlandığı nokta arasındaki süre)

Sağlıklı çocuklarda erken diyastolik akımın geç diyastolik akıma oranı  $(E/A) > 1$ 'dir. Ventrikül kompliyansının bozulduğu durumlarda pasif doluş amplitüdü (E dalgası) azalır, aktif doluş önem kazanır ve A dalgası amplitüdü artar. E/A oranı tersine döner ve izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT) uzar (66).

## **D.DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI (DDE)**

Doku Doppler ekokardiyografik görüntüleme tekniği, esas olarak hareket eden dokudan gelen bilgilerin kodlanmasını sağlayan yeni geliştirilmiş bir yöntemdir (71-73). Miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk kez 1989 yılında Isaz ve arkadaşları (75) tarafından tanımlanan DDE, 1992 yılında McDicken ve arkadaşları (76) tarafından klinik kullanıma koyulmuştur. Bu teknikle miyokard hareketlerinin global veya bölgesel olarak, hem kalitatif, hem de kantitatif değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir.

Doku Doppler görüntülemesi konvansiyonel Dopplerin modifiye şeklidir ve miyokard hızlarını analiz eder. Konvansiyonel Doppler tekniğinde kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntülemesi ile bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (74).

Doku Doppler görüntüleme ile miyokard segmentlerinin incelenmesi ventrikülün bölgesel fonksiyonları hakkında bilgi verirken, mitral ve triküspit anulus hızlarının ölçümü ventrikülün global fonksiyonu hakkında bilgi verir.

Temelde aynı prensip olmasına rağmen DDE tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

1. Renkli Doku Doppler (RDD): Bu teknik ile miyokardın hareket hızları renklendirilebilir ve bu renklendirme hem iki boyutlu, hem de m-mode görüntü üzerine yerleştirilebilir. Duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı-sarı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi-yeşil renkle kodlanırlar, hareketsiz noktalar renklendirilmez. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (76).

2. Pulsed Dalga Doku Doppler (PDDD): Örnek volüm, miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde örnek olarak alınan miyokard duvar segmentinin hareket yönüne göre pozitif ve negatif doppler dalgaları elde edilir. Elde edilen veriler sadece örnek volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (73).

### **Pulsed Dalga Doku Doppler Paterni**

PDDD tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Hareketin yönü ile Doppler sinyalleri arasındaki açı diğer Doppler tekniklerinde olduğu gibi PDDD'de önemlidir. Fakat bu teknik açığa daha az bağımlıdır. PDDD ile incelemenin yapıldığı pencereye göre kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece ön septum ve arka duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Bu nedenle parasternal pencereden sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi ise apikal dört boşluk görüntüsünden yapılır. Apikal pencerede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Apikal dört boşluk görüntülemesinde, tüm sol ventrikül duvarlarının, mitral ve trikuspid anulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve orta segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu zaman mümkün olmamaktadır (77).

Tipik PDDD kaydında, sistol sırasında ventrikül merkezine doğru yönelmiş bir sinyal vardır ( $S_d$ ). Diyastolde ise ventrikül merkezinden uzaklaşan iki ayrı sinyal vardır ( $E_d$  ve  $A_d$ ) (Şekil 2). Bunlardan  $E_d$ ; erken diyastolde, atriyoventriküler kapakların açılması ile oluşan erken hızlı doluş fazında meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. İzovolemik relaksasyonu takiben başlar. Elektrokardiyografide T dalgasından

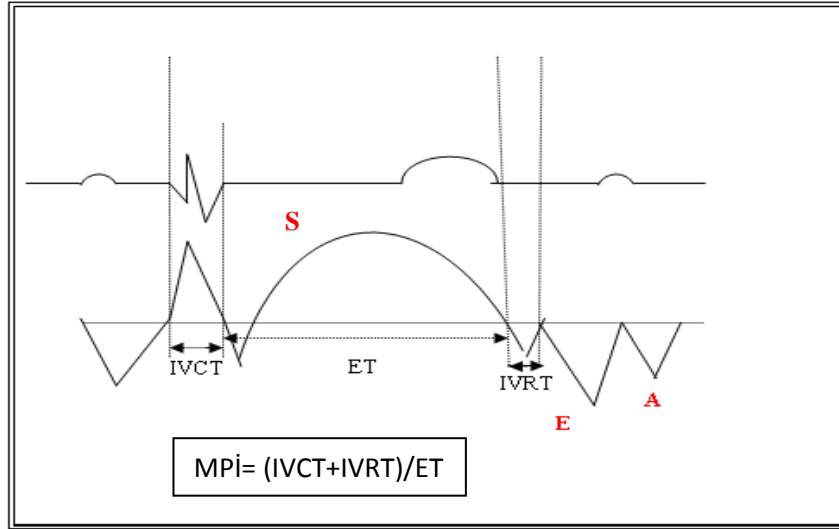


sonra kaydedilir. PDDD'de ilk dominant negatif dalgadır. E<sub>d</sub> sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokarda herhangi bir hareket oluşmadığı için PDDD ile herhangi bir dalga elde edilemez. A<sub>d</sub> ise geç diyastolde izlenir. Diyastaz fazından sonra ventrikül doluşunun son dönemi olan atriyal kontraksiyona ait doluş başlar. Bu dönem PDDD ile ikinci negatif dalga olarak görülür. Aa dalgası elektrokardiyografide P dalgasından sonra gelir.

İzovolemik kontraksiyon zamanı (IVCT<sub>d</sub>): EKG'deki Q dalgasından doku Doppler görüntülemesindeki Sa dalgasının başlangıcına kadar olan süredir.

İzovolemik relaksasyon zamanı (IVRT<sub>d</sub>): Sistolik hareketin sonunda başlar ve erken diyastolik akım öncesinde sonlanır.

Miyokard performans indeksi (MPI= Tei İndeksi): Sistolik ve diyastolik zaman aralıklarını kullanarak global olarak ventrikül performansını değerlendirir.



**Şekil 2:** Doku Doppler ekokardiyografide saptanan zaman aralıklarının şematik görünümü.

Sistolik fonksiyonlardaki bozulmalar; izovolemik kontraksiyon zamanında uzama ve ejeksiyon zamanında kısalma oluşturur. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların her ikisinin birlikte bozulması ise miyokard relaksasyonunda anormallik oluşturarak izovolemik relaksasyon süresini uzatır.

Miyokard performans indeksi; dilate kardiyomyopati, kardiyak amiloidoz, konjenital kalp hastalığı gibi birçok hastalıkta ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (77,78).

DDE, miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak direkt bilgi verir. Diyastolik fonksiyonların incelenmesi, sol ventrikül relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için de kullanılır (79).

DDE'nin geniş kullanım alanlarına rağmen bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlamaları; hedef miyokard segmentin hızının komşu miyokardiyal segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesidir. Bir diğer kısıtlaması ise, kalbin apeksinin kısmen sabit olması nedeniyle yeteri kadar incelenememesidir. Ancak bu kısıtlamalara rağmen DDE, geniş kullanım alanları olan bir ekokardiyografik tekniktir. Özellikle miyokardın bölgesel olarak kantitatif incelenebilmesi, bu tekniğin en önemli üstünlüğü olmuştur.

## **E. AORTİK KATILIK (SERTLİK) İNDEKSLERİ**

Aortik katılık, aort duvarının mekanik gerilimini ve elastikiyetini yansıtır. Yaş, cinsiyet, kalp hızı, kan basıncı ve vücut kitle indeksi gibi birçok fizyolojik durumdan etkilenmektedir (80). Vasküler duvarda düz kas hücre artışı, mononükleer lenfositler ve diğer enflamatuvar hücreler, matriks metalloproteinazları, sitokinler, hücre adezyon moleküllerinin artışı, arteriyel katılıkta sorumlu tutulan endojenik faktörlerdir (80). Artan aortik katılık, sistolik kan basıncında artma, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner perfüzyonda bozulmaya yol açarak, kardiyovasküler risk artışına neden olmaktadır.

Aaortik katılık, kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (80).

Nabız basıncı gibi basit yöntemler yanı sıra pahalı donanım gerektirebilen ve pratik olmayan bir çok yöntem ile aortik katılık değerlendirilebilmektedir (81). Aortik katılık indeksinin değerlendirilmesi için yaygın şekilde kullanılan, pratik, noninvazif tanı yöntemlerinden biri transtorasik ekokardiyografidir. Transtroasik ekokardiyografi kullanılarak aortun sistol ve diyastoldeki çap değişiklikleri, aortik katılık indeksi ve esneyebilirliği değerlendirilebilmektedir. Aortik katılık, fonksiyonlardaki minimal değişiklikleri dahi belirleyebilir ve erken evrede tanı imkanı sağlar. Global bilgi verebildiği gibi hastalıklı alan da lokalize edilebilir. Aortik katılık indeksinin koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, tiroid hastalıkları gibi klinik durumlarda arttığı gösterilmiştir (81,82). Yıldız ve arkadaşları (83) kronik enflamatuvar romatolojik hastalıklarda nabız dalga hızını "*pulse wave velocity*" ölçerek arteriyel katılık indekslerini değerlendirmiş ve çeşitli romatolojik hastalıklarda (SLE, romatoid artrit, sistemik skleroz vs.) aortik katılık indeksinin arttığını göstermişlerdir. AAA'da kronik enflamatuvar bir hastalık olduğundan diğer romatolojik hastalıklarda olduğu gibi aortik katılık indekslerinin etkilenebileceği düşünülmektedir.

## **F. 24 SAATLİK RİTİM HOLTER ELEKTROKARDİYOĞRAFİ MONİTORİZASYONU**

Holter monitörizasyonu adını, cihazı geliştiren Amerikalı biyofizikçi Dr Norman Jefferis Holter'den almıştır. Holter monitorizasyonu, ritim, iletim bozukluklarının tanısında ve takibinde önemli bir metoddur. Rutin olarak uygulanan EKG ile tespit edilemeyen disritmilerin tanısında kullanılır. Bu yöntemde beş adet elektrot göğüs ön duvarına yapıştırılır. Küçük bir güç kaynağı ile çalışan kaydedici, çok yavaş hızda dönerek standart bir kasete 24 saat boyunca kayıt yapar. Genellikle iki kanalla (V1 ve V5) elde edilen EKG traseleri analog sinyalleri şeklinde kasete kaydedilir. Bir bilgisayar sistemi yardımıyla kasete kaydedilmiş bu sinyaller, dijital sinyaller haline dönüştürülür (84).

Ritim Holter kayıtları kullanılarak kalp hızı değişkenliği ölçülebilir. KHD, kardiyak otonomik tonüsü tanımlayan bir ölçümdür ve kardiyovagal kontrolü ölçülebilir hale getirir. Kalp hızı değişkenliği, zaman içerisindeki sinus hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanabilir. Diğer ifade ile ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmalarıdır (85). Sağlıklı bir kalpte atımlar saat gibi düzenli değildir. Fiziksel ve mental stress, egzersiz, solunum ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilişkili değişiklikler olmaktadır. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren KHD de kardiyak otonom tonüsün bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır. KHD’de azalma sempatik tonus artışı ve vagal tonus azalmasının bir göstergesi olup ölümcül ventriküler aritmide artış ile ilişkilidir (85). Ani ölüme yol açabilecek ventriküler aritmiler; aritmojenik odak, aritmojenik tetikleme ve otonomik tonusdaki dalgalanmaların etkileriyle oluşabilir. Aritmojenik tetiklemeyi (ventriküler ektopik aktivite) tanımlamak için Holter kayıtları kullanılırken, otonomik tonusdaki dalgalanmaları belirlemek için KHD parametreleri ölçümünden faydalanılmaktadır (84). Disotonomi bulgularını kanıtlamak için KHD ölçümünün güvenilir bir test olduğu öne sürülmüştür (84,85).

KHD ölçümü iki ana yöntemle yapılır (63,84,85):

#### **a.Zaman ölçümleri (*Time domain*)**

Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analizine dayanır. SA noddan çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki intervaller (NN intervalleri) değerlendirilir. En sık kullanılan indeksler ortalama RR, SDNN, SDNN indeksi, SDANN, pNN50, RMSSD’dir. NN intervalinden doğrudan hesaplanabilenler (SDNN, SDANN, SDNN indeksi) kaba ve basit ölçümlerdir. Bu ölçümlerde, diurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır. NN intervalleri arasındaki farklardan hesaplanan indeksler (RMSSD, pNN50) ise kısa süreli ölçümler olup kalp hızındaki yüksek frekanslı varyasyonları yansıtırlar (Tablo 4). Ortalama kalp hızı ve SDNN toplam 24 saatlik

süredeki kalp hızı değişkenliğini, RMSSD ve pNN50 otonomik tonusun özellikle parasempatik kısmını gösterir.

#### **b.Frekans ölçümleri (*Frequency domain*)**

Bu yöntem kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırır. Değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı osilasyonlarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir. Yüksek frekans (HF), düşük frekans (LF), orta frekans (MF), ultra düşük frekans (ULF), çok düşük frekans (VLF) parametreleri değerlendirilir.

**Tablo 4.** Sık kullanılan kalp hızı değişkenliği zaman ölçütleri

Değişken	Birim	Tanım
Ortalama RR	msn	İki normal vuru arasındaki çevrim (cycle) uzunluğu
Gece/gündüz farkı	msn	Gece ve gündüz elde edilen ortalama RR intervallerinin farkı
SDNN	msn	İnceleme boyunca bütün NN (RR) intervallerinin standart sapması
SDNN indeksi	msn	5 dklık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması
SDANN	msn	Çalışma süresi boyunca 5 dklık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması
NN50 sayısı		Tüm kayıt boyunca aralarında 50 msnden fazla fark olan komşu NN intervali sayısı
pNN50	%	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü
RMSSD	msn	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü

## GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2013 – Ocak 2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Polikliniği'nde takipli, AAA tanısı Yalçinkaya ve Tel- Hashomer kriterlerine göre koyulmuş ve genetik mutasyon ile desteklenmiş, 3-18 yaşları arasında 75 AAA hastasında yapıldı.

Aynı tarihler arasında masum üfürüm, presenkop, göğüs ağrısı gibi nedenlerle Pamukkale Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran ve fizik muayenelerinde patolojik bulgu saptanmayan veya kardiyak oskultasyonlarında üfürüm saptanmış olup yapılan ekokardiyografik değerlendirmelerinde kardiyak patoloji bulunmayan, çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyetlerdeki sağlıklı 50 çocuk ise kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmaya alınan tüm çocukların ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek onam formu imzalatıldı. Çalışmaya başlamadan önce hastane ilaç dışı etik kurulundan (26.02.2013 tarihli 2013/3 sayılı karar) onay alındı.

### **Çalışmaya alınma kriterleri**

- AAA tanısının Yalçinkaya ve Tel- Hashomer kriterlerine göre koyulmuş ve genetik mutasyon ile desteklenmiş olması
- Kardiyovasküler sistem patolojisinin olmaması (Ekokardiyografi ile yapısal veya fonksiyonel kardiyovasküler sistem patolojisinin saptanmaması)
- Ailenin çalışma yapılmasına izin vermesi

### **Çalışma dışı bırakma kriterleri**

- Vücut kitle indeksi artmış olan çocuklar
- Hipertansiyon varlığı
- AAA olup, akut atak döneminde olan hastalar
- Böbrek yetmezliği olanlar
- Tiroid bezi bozukluklarının varlığı

- Hiperlipideminin varlığı
- Elektrolit imbalansı olan hastalar
- Amiloidoz varlığı
- QT süresini etkileyebilen risk faktörlerinin varlığı
- Kardiyak değerlendirmede ek kardiyak patoloji saptananlar (Atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, konjenital defektler, EKG’de ritim bozuklukları)
- Antiaritmik, trisiklik antidepresan, antihistaminik, antipsikotik ilaç kullanan hastalar

### **A.Çalışma düzeni**

Pediyatrik Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı tarafından takipli olan AAA tanısı Yalçinkaya (41) ve Tel- Hashomer (40) kriterlerine göre koyulmuş ve genetik mutasyon ile desteklenmiş hastalar çalışma grubunu oluştururken; Pediyatrik Kardiyoloji Bilim Dalı’na herhangi bir sebeple başvurmuş olup muayenesinde ve ekokardiyografide herhangi patolojik bulgu saptanmayan, yaş ve cinsiyet bakımından çalışma grubu ile benzer hastalar kontrol grubuna alındı.

Çalışma prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya alınan tüm olgulardan anamnez, özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri alındı. Başvuru anındaki yaş, tanı yaşı, semptomların başlama yaşı, doğum yeri, ebeveynler arası akrabalık, apendektomi öyküsü ve eşlik eden hastalıklar, ailede AAA ve amiloidoz öyküsü, atak sıklığı, atak süresi, tedavinin düzenli kullanılıp kullanılmadığı, tedavi yanıtının olup olmadığı, tanı anındaki ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, erizipel benzeri eritem ve ek ilaç kullanım öyküsü sorgulandı.

Çalışmaya alınan tüm olguların anamnez, özgeçmiş, soygeçmiş ile ilgili bilgileri, antropometrik ölçümleri, arteriyel kan basıncı ile tüm laboratuvar bulguları tarih sırasına göre daha önce basılmış ve üzerinde hastanın demografik bilgilerinin de bulunduğu formlara kaydedildi.

Tüm olguların ayrıntılı fizik muayeneleri, vücut ağırlığı, boy, arteriyel kan basıncı ölçümleri ve elektrokardiyografi çekimleri hep aynı çocuk doktoru tarafından

yapıldı. Ağırlık ölçümü; 100 gr aralıkla ölçüm yapabilen, “*Dikomsan*” marka tartı ile kilogram cinsinden ölçüldü. Boy ölçümü: 0,1 mm aralıkla ölçüm yapabilen, “*Dikomsan stadiometre*” ile ölçülerek metre cinsinden kaydedildi. Vücut kitle indeksi ölçülen ağırlığın (kg) boyun (m) karesine oranlanması ile; vücut yüzey alanı (VYA) aşağıdaki formülle hesaplandı (86).

$$\text{VKİ (kg/m}^2\text{)} = \text{Ağırlık (kg)/boy}^2\text{(m}^2\text{)}$$

$$\text{VYA (m}^2\text{): (4Xağırlık (kg)+7)/90+ ağırlık (kg)}$$

Kan basıncı ölçümü hastalar sakin pozisyondayken, 10 dakikalık dinlenme periyodunun ardından çocuğun yaşına uygun manson kullanılarak yapıldı. Sistolik ve diyastolik basınç üç kez ölçülüp ortalamaları alındı. Nabız basıncı, sistolik ve diyastolik kan basıncının aritmetik farkı ile hesaplandı.

$$\text{Nabız basıncı: Sistolik kan basıncı (Ps)- Diastolik kan basıncı (Pd)}$$

Hastalık ciddiyeti Pras ve arkadaşlarının (44) belirlemiş olduğu skorlama sistemine göre yapıldı.

Tüm olguların hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, beyaz küre sayısı değerlerini içeren tam kan sayımı, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum, fosfor, CRP, lipid profili, sedimentasyon, fibrinojen, üre, kreatinin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), tam idrar tetkiki ölçümleri yapıldı. AAA hastalarının ve sağlıklı bireylerin tam kan sayım değerleri “*ADVIA 2120i hematology system (Siemens)*” kan sayım cihazında, biyokimyasal parametreleri ve lipid değerleri “*Cobas 8000 modular analyzer (Roche Hitachi)*” sisteminde, fibrinojen değerleri “*ACLTOP 700*” koagülametrede, sedimentasyon değerleri “*Therma<sup>ne</sup> Linear*” sedimentasyon cihazında ölçüldü. Sedimentasyon değeri  $\geq 15$  mm/saat olanlar, yüksek olarak değerlendirildi. İdrar analizinde protein  $\geq 30$  mg/dl proteinüri olarak kabul edildi. AAA’lı hastaların Pediatrik Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı’nda bakılan genetik mutasyon analiz sonuçları dosyalardan incelendi.



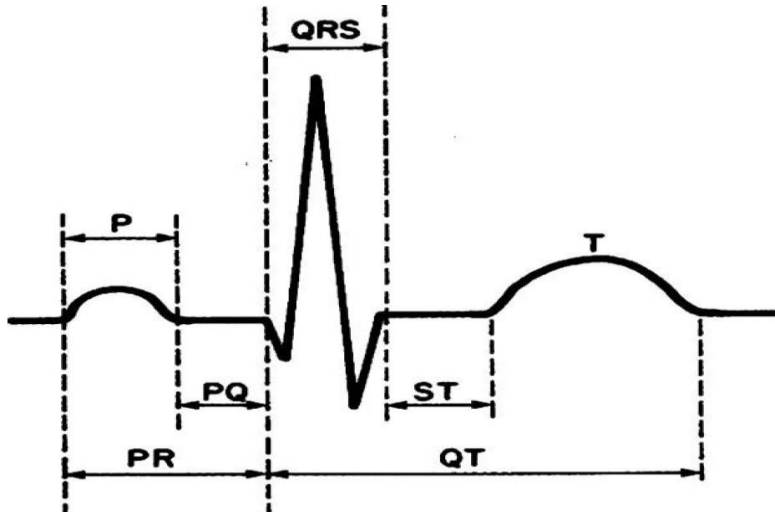
Tüm AAA ve kontrol grubu hastalarına ait kardiyovasküler sistem muayeneleri, EKG, EKO, Holter EKG kayıtlarının değerlendirilmesi aynı pediatrik kardiyolog tarafından yapıldı.

### B.Elektrokardiyografik çalışmalar

EKG çekimi, çocuk 10 dakika dinlendikten sonra, oda sıcaklığı 20-23 derecedeyken, supin pozisyonda "Trismed Cardipia 800 markalı" 6/12 kanal monitörlü EKG cihazı ile yapıldı. Elektrotlar standart prosedüre uygun şekilde anatomik pozisyonlarına yerleştirildi.

Rutin EKG değerlendirilmesinin ardından QTc ve QT dispersiyonu hesaplandı. Tüm ölçümler manuel olarak yapıldı. QT intervali, Q dalgasının başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü nokta olarak alındı (Şekil 3). Düzeltilmiş QT (QTc) Modifiye Bazett formülü ile hesaplandı (65).

Modifiye Bazett Formülü (65): Düzeltilmiş QT süresi (QTc) =  $QT/\sqrt{RR}$



Şekil 3: QT intervalinin hesaplanması

QT dispersiyonu (QTd) maximum QT intervalinden minimum QT intervalinin çıkarılması ile hesaplandı. Maximum QT en uzun QT intervali, minimum QT en kısa QT

intervalı olarak alındı. Düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) ise maksimum QTc ile minimum QTc arasındaki fark şeklinde hesaplandı.

QTd: Maksimum QT intervalı- minimum QT intervalı

QTcd: Maksimum QTc süresi- minimum QT süresi

### **C.Ekokardiyografik çalışmalar**

Standart ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen veriler daha önceden hazırlanan standart ekokardiyografi formlarına kaydedildi. Tüm olguların standart ve doku Doppler ekokardiyografi değerlendirmeleri çocuk sakin durumdayken yapıldı.

Ekokardiyografik çalışmalar *GE Vingmed Vivid Pro 7 (GE Vingmed Ultrason, Horten, Norway)* EKO cihazı ile 3 MHz prob kullanılarak yapıldı. İnceleme esnasında hastalar sol yan pozisyonda idi. Hiçbir hastaya sedatif verilmedi. Her hastanın incelemesi yaklaşık 20 dakika sürdü. İlk 5 dakika hastanın sakinleşmesi beklendi.

#### *C1.Standart ekokardiyografik çalışma*

Tüm olgulara standart ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Standart ekokardiyografik değerlendirme; 2-D (iki boyutlu), pulsed-Doppler, renkli akım Doppler ve M-Mode ekokardiyografiden oluşuyordu. Ekokardiyogramlar standart prekordiyal pozisyonlardan alındı (71).

M-Mode ekokardiyografik ölçümler Amerika Ekokardiyografi Derneğinin M-Mode standardizasyon komitesinin önerilerine göre yapıldı (87). M-Mode ölçümleri kursor sol ventrikülde mitral kapak ve sağ ventrikül triküspid kapak ucundaki seviyede yapıldı. İnterventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarın diyastol ve sistol sonu kalınlıkları (İVSd-İVSs) (LVAd-LVAs), sol ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (LVd-LVs), sağ ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (RVd-RVs) parasternal uzun ekseninde yapıldı. Aort çapı (AA) ve sol atriyum

(LA) boyutunun ölçümü paraseternal uzun ekseninde aort kapak seviyesine kursor yerleştirilerek kaydedildi. Bu ölçümlerden elde edilen veriler ile sol ventrikül kitlesi (LVK), sol ventrikül kitle indeksi (LVKi) ve rölatif duvar kalınlığı (RDK) hesaplandı (87):

$$LVK = (0.8 \times (1.04 \times ((LVd + IVSd + LVADd)^3 - (LVd)^3)) + 0.6$$

$$LVKi = LVK / \text{boy}^{2.7}$$

$$RDK: (IVSd + LVAD) / LVd$$

Sistolik kasılma ve sol ventrikül boşluğundaki boyut değişikliğinin yüzdesini gösteren fraksiyonel kısalma (FS) aşağıdaki formül ile hesaplandı (63):

$$\%FS = (LVd - LVs) / LVd \times 100$$

Ventriküllerden vücuda pompalanan kanın diyastol sonunda ventriküllerde bulunan toplam kana oranlamasını gösteren ejeksiyon fraksiyonu aşağıdaki formül ile hesaplandı (66):

$$EF = (EDV - ESV) / EDV \times 100$$

Standart pulsed-Doppler akım ölçümleri mitral ve trikuspit kapak seviyesinden yapıldı. Akımın mümkün olan en yüksek seviyede alınması için görüntüleme ayarlandı. Diyastolik mitral kapak akımı ve trikuspit kapak akımı ile ilgili ölçümler apikal dört boşluk penceresinden alındı. Mitral kapak ve trikuspit kapak yaprakçıklarının uç kısımları arasından;

Mitral ve trikuspit kapak E dalgası: Hızlı ventriküler doluş

Mitral ve trikuspit kapak A dalgası: Atriyal kontraksiyon ile oluşan ventriküler doluş

E/A oranı: E ve A velositelerinin oranlanması ile elde edildi.

İzovolemik relaksasyon zamanı: Semilunar kapağının kapanmasından atriyoventriküler kapağın açılmasına kadar geçen süre

Deselerasyon zamanı (DT): E dalgasının en yüksek noktasından Doppler eğrisinin bazale döndüğü kısma kadar olan aralık hesaplandı.

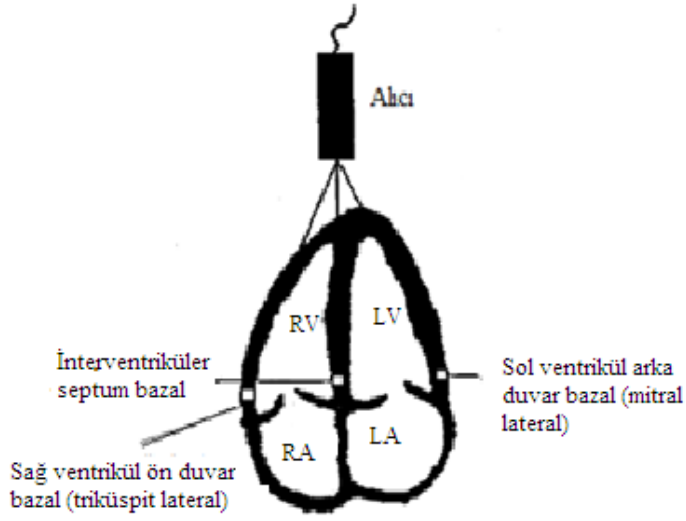
### *C2.Doku Doppler ekokardiyografik çalışma*

Standart ekokardiyografik çalışmadan sonra aynı cihazın doku Doppler fonksiyonu aktive edilerek yapıldı. Doku Doppler ekokardiyografik ölçümler apikal dört boşluk görüntüsünden yapıldı. Sol ventrikül arka duvarı, interventriküler septum ve sağ ventrikül ön duvarında üç miyokardiyal segmente kursor yerleştirildi. Her birinin bazal segmentleri düzeyinde Pulsed dalga doku Doppler yerleştirilerek miyokardiyal doku hızları kaydedildi (Şekil 4). Doppler dalgalarının sağlıklı elde edilebilmesi için her bir miyokardiyal duvar hareketine mümkün olduğu kadar paralel olunmaya çalışıldı.

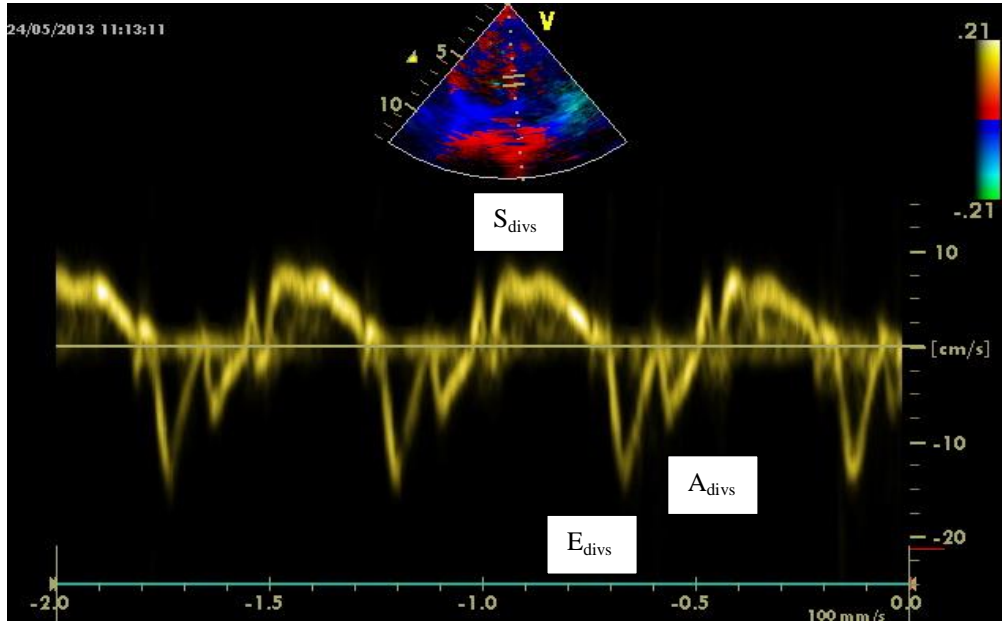
Miyokardiyal hareketin hızları alıcıya yaklaşıyorsa pozitif, alıcıdan uzaklaşıyorsa negatif olarak belirlendi. Sistol süresince alıcıya doğru hareket eden bir pozitif ve diyastol süresince alıcıdan uzaklaşan iki negatif dalga kaydedildi. Sistol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız Sa, erken diyastol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız Ea ve geç diyastol süresince kaydedilen en yüksek miyokardiyal hız Aa olarak kaydedildi (Şekil 5-6-7).

MPI (Tei indeksi) aşağıdaki formülle hesaplandı (Şekil 2):

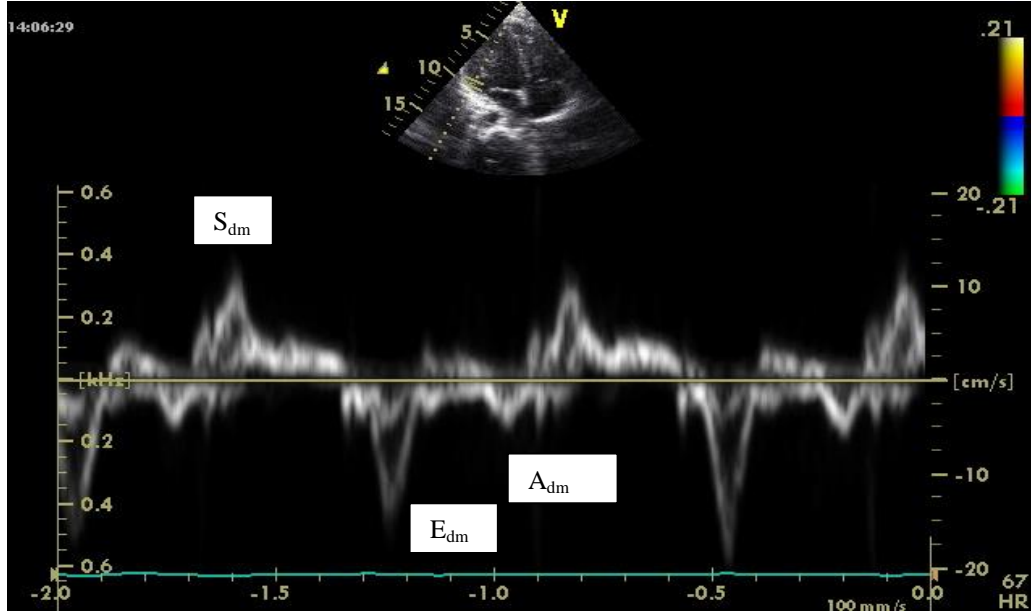
$$MPI: (IVRT+IVCT)/ET$$



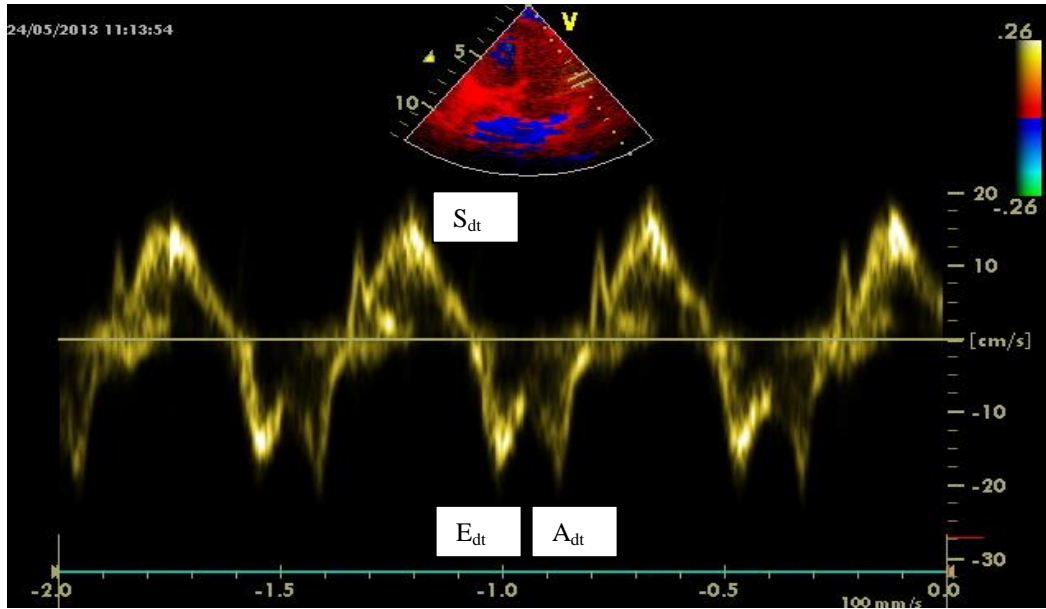
**Şekil 4:** Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografide miyokardiyal hızların kaydedildiği segmentlerin şematik görünümü (RA:Sağ atriyum, LA: Sol atriyum, RV: Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül)



**Şekil 5:** Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi ile interventriküler septum bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği ( $S_{divs}$ :İnterventriküler septum sistolik dalga,  $E_{divs}$ : İnterventriküler septum erken diyastolik dalga,  $A_{divs}$ : İnterventriküler septum geç diyastolik dalga).



**Şekil 6:** Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği (S<sub>dm</sub>:Mitral sistolik dalga, E<sub>dm</sub>:Mitral erken diyastolik dalga, A<sub>dm</sub>:Mitral geç diyastolik dalga).



**Şekil 7:** Pulsed dalga Doku doppler ekokardiyografi ile sağ ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği (S<sub>dt</sub>:Trikuspit sistolik dalga, E<sub>dt</sub>:Trikuspit erken diyastolik dalga, A<sub>dt</sub>:Trikuspit geç diyastolik dalga).

### C3.Aortik katılık indekslerinin değerlendirilmesi

Aortik katılık, noninvazif yolla kardiyak siklus sırasında aortun lümen çapındaki değişikliklerin ölçülmesi ile değerlendirildi. Değerlendirmenin başlangıcında hastaların 15 dakika dinlenmesini takiben sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Abdominal aorta uzun eksenli subksifoid pencereden 2D ekokardiyografi ile bulunduktan sonra, M-mod ekokardiyografi ile abdominal aortun sistolik (Ds) ve diyastolik (Dd) çapları ölçüldü. Üç kardiyak atımda ölçümler tekrarlandı ve ortalama değer alındı.

Aortik gerginlik (S), aortik "distensibility" (DIS), aortik katılık indeksi ( $\beta$  SI), gerilme elastik modülü ( $E_p$ ), diyastolik basınç ile normalleştirilmiş gerilme elastik modülü ( $E_p^*$ ) aşağıdaki formülle hesaplandı (88-91):

$$\text{Aortik gerginlik \%} = (D_s - D_d) / D_d$$

$$\text{Aortik katılık indeksi } (\beta \text{ SI}) = \ln(P_s / P_d) / [(D_s - D_d) / D_d]$$

$$\text{DIS} = [2(D_s - D_d) / D_d (P_s - P_d)] \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ dyne}^{-1}$$

$$E_p = (P_s - P_d) / S$$

$$E_p^* = E_p / P_d$$

### D.Ritim Holter elektrokardiyografinin değerlendirilmesi

Tüm hastaların 24 saatlik dönemdeki artefaktsız kayıtlar dikkate alınacak şekilde kalp hızı değişkenliği ölçümleri "Cardioline Mod 400 Walk Holter" kayıt sistemi kullanılarak yapıldı. Bütün kayıtlar öncelikle R-R aralıkları manuel olarak belirlendikten sonra "Cardioline Cube Paket Sistemi" kullanılarak bilgisayar ortamında analiz edildi. Bütün kayıtlar saat 14:00 ile 24 saat sonra 14:00 arasında alındı. Analizlerde sadece normal morfolojik karakterde olan atımların olduğu sikluslar çalışmada kullanıldı. Ölçümlerde maksimal kalp hızı, minimal kalp hızı, ortalama kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği ile ilgili değerler hesaplandı. Kalp hızı değişkenliği için zaman ölçümü parametreleri (pNN50, RMSSD, SDNN, SDANN, SDNN indeksi) kullanıldı (85).

Çalışma grubundan 6 hastaya ve kontrol grubundan da 7 hastaya aile ve hasta uyumsuzluğu nedeniyle Holter EKG çekilemedi. Holter EKG kaydında nadir de olsa supraventriküler ekstrasistollerin izlenmesi ve Holter EKG kaydının yetersiz olması nedeni ile çalışma grubundan 3 hasta ve kontrol grubundan 1 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubundan 66 hasta ve kontrol grubundan 40 hastanın Holter EKG verileri değerlendirildi.

### **İSTATİKSEL DEĞERLENDİRMELER**

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde "*Statistical Package for Social Sciences*" (SPSS 21, Inc, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olduğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası farkların değerlendirilmesinde; parametrik veriler için Student-t testi, nonparametrik veriler için Mann Whitney U ve Kruskal Wallis; kategorize veriler için ise ki kare testi yapıldı. Zaman içindeki gruptaki ortalama değişimler için eşleşmiş t testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±SD olarak verildi, anlamlılık düzeyi ise  $p<0.05$  olarak kabul edildi.



## BULGULAR

### A. Genel veriler:

Çalışma grubunun yaş ortalaması  $9,8\pm 3,8$  yıl, kontrol grubunun ise  $9,3\pm 3,8$  yıl idi. Çalışma grubundaki hastaların %52'si kız, %48'i erkek iken (K/E:39/36), kontrol grubunun %50'si kız, %50'si erkek (K/E:25/25) idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

Antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde; AAA grubunda vücut ağırlığı ortalama  $34,6\pm 16,1$  kg, boy ortalama  $136\pm 22,2$  cm, vücut yüzey alanı  $1,12\pm 0,34$  m<sup>2</sup>, vücut kitle indeksi ortalama  $17,6\pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. Kontrol grubunda ise; vücut ağırlığı ortalama  $34,5\pm 16,7$  kg, boy ortalama  $133,4\pm 24,2$  cm, vücut yüzey alanı  $1,11\pm 0,35$  m<sup>2</sup>, vücut kitle indeksi ortalama  $18,2\pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup> idi. Antropometrik ölçümler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

AAA grubunda sistolik kan basıncı ortalama  $97,8\pm 13,4$  mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama  $60,7\pm 8,7$  mmHg ve kalp hızı  $79,1\pm 13,6$ /dk iken; kontrol grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kalp hızı sırasıyla  $101,2\pm 11,7$  mmHg,  $63,1\pm 8,5$  mmHg ve  $78,2\pm 15,4$ /dk olarak bulundu. Her iki grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kalp hızı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 5). Çalışma ve kontrol grubuna alınan tüm çocukların arteriyel kan basıncı değerleri 95 persantilin altındaydı.

Doğum yerleri açısından incelendiğinde; AAA'lı hastalarda doğum yerleri ve sayıları aşağıdaki gibiydi: Denizli 58 (%77,3), Uşak 7 (%9,3), İstanbul 2 (%2,7), Aydın 1 (%1,3), Afyon 2 (%2,7), Hakkari 1 (%1,3), Almanya 1 (%1,3), İzmir 2 (%2,7), Kütahya 1 (%1,3) hasta. Kontrol grubunda ise; Denizli 31 (%62), Uşak 2 (%4), İstanbul 2 (%4), Aydın 2 (%4), Afyon 4 (%8), Ankara 3 (%6), Burdur 1 (%2), Konya 1 (%2), Kayseri 1 (%2), Manisa 1 (%2), Isparta 1 (%2), Gaziantep 1 (%2) hasta idi. AAA'lı hastaların doğum yerleri bölgelere göre sınıflandırıldığında; 71 hasta (%94,7) Ege Bölgesi, 2 hasta (%2,7) Marmara Bölgesi, 1 hasta (%1,4) Doğu Anadolu Bölgesi ve 1

hastanın (%1,4) da yurt dışı doğumlu olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise 40 hasta (%80) Ege Bölgesi'nden, 2 hasta (%4) Marmara Bölgesi'nden, 1 hasta (%2) Doğu Anadolu Bölgesi'nden, 5 hasta (%10) İç Anadolu Bölgesi'nden, 2 hasta (%4) Akdeniz Bölgesi'ndendi. AAA ve kontrol grubunda doğum yerleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 5 :** Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve antropometrik parametrelerine ait verileri

	<b>AAA (n:75)</b>	<b>Kontrol (n:50)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	9,8±3,8	9,3±3,8	>0,05
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	39/36	25/25	>0,05
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	34,6±16,1	34,5±16,7	>0,05
<b>Boy (cm)</b>	136±22,2	133,4±24,2	>0,05
<b>VYA (m<sup>2</sup>)</b>	1,12±0,34	1,11±0,35	>0,05
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	17,6±3,3	18,2±3,7	>0,05
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	97,8±13,4	101,2±11,7	>0,05
<b>Diyastolik kan basıncı (mmHg)</b>	60,7±8,7	63,1±8,5	>0,05
<b>Kalp Hızı (atım/dk)</b>	79,1± 13,6	78,2±15,4	>0,05

Çalışma grubunun tanı yaşı ortalama 7±3,6 yaş idi. Şikayet başlangıcı ile tanı zamanı arasında geçen tanıda gecikme süresi 1,44±1,35 yıl idi. Çalışma grubuna alınan hastaların hepsi 0,25 mg/gün ile 2 mg/gün arasında kolşisin tedavisi almaktaydı. Ortalama tedavi dozu 0,92±0,33 mg/gün olarak saptandı. Hastalık süresi ortalama 2,9±2,5 yıl (0,5- 12,5), tedavi süresi 34,1±29,3 ay idi.

Ataklar açısından AAA'lı hastalara bakıldığında; atak süresi ortalama  $34,7 \pm 33$  saattir. Hastalığın başlangıcından itibaren toplam atak sayısı  $34,8 \pm 20,8$  olarak bulundu. Tedavi öncesi atak sayısı  $4,5 \pm 4$ /ay ve  $22,1 \pm 15,4$ /yıl iken; tedavi sonrası atak sayısı  $0,8 \pm 1,3$ /ay ve  $3,9 \pm 5,5$ /yıl olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrasında atak sayıları karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ). Tedavi sonrasında atak sayılarının azaldığı izlendi. Tedavi öncesi değerlendirilen atak süresi 6 saatten az olan 10 (%13,3), 6-12 saat arası olan 11 (%14,7), 12-72 saat arası olan 41 (%54,7), 72 saatten uzun süren 13 (%17,3) hasta var idi.

Hastaların Yalçinkaya kriterlerine göre klinik bulguları değerlendirildiğinde; en sık olarak karın ağrısı semptomu görülmekteydi. Karın ağrısı 67 (%89,3), aksiller ateş 60 (%80), artrit 48 (%64) ve göğüs ağrısı 17 (%22,7) hastada bulunmaktaydı (Tablo 6). Aile öyküsü 40 (%53,3)'nda mevcuttu.

Tel-Hashomer kriterlerine göre klinik bulgular değerlendirildiğinde ise artrit veya serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş 74 (%98,7), kolşisine yanıt 75 (%100), tekrarlayan ateş atakları 60 (%80), erizipel benzeri eritem 2 (%2,7), aile öyküsü 40 (%53,3) hastada mevcuttu. Apendektomi uygulanan hasta sayısı ise 6 (%8) idi. Hastaların hiçbirinde amiloidoz saptanmadı (Tablo 6).

Ailesel Akdeniz Ateşli hastalar, semptomların başlangıç zamanı, atak sıklığı, kolşisin kullanım dozu, artrit, erizipel benzeri eritem ve amiloidoz olup olmaması dikkate alınarak Prass ve arkadaşlarının (62) geliştirdiği hastalık şiddet skorlamasına göre gruplandırıldı. Bu sınıflamaya göre; 11 (%14,7) hasta hafif, 44 (%58,7) hasta orta ve 20 (%26,7) hasta ağır idi.

**Tablo 6:** Ailesel Akdeniz Ateş'li hastaların Yalçinkaya (42) ve Tel- Hashomer kriterlerine (43) göre klinik verileri

	<b>Kriterler</b>	<b>Hasta (n)(%)</b>
<b>Yalçinkaya kriterleri</b>	<b>Karın ağrısı</b>	67 (%89,3)
	<b>Aksiller ateş</b>	60 (%80)
	<b>Artrit</b>	48 (%64)
	<b>Göğüs ağrısı</b>	17 (%22,7)
	<b>Aile öyküsü</b>	40 (%53,3)
<b>Tel- Hashomer kriterleri (Major)</b>	<b>Artrit veya serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş</b>	74 (%98,7)
	<b>AA tipi amiloidoz</b>	0 (%0)
	<b>Kolşisine yanıt</b>	75 (%100)
	<b>Tekrarlayan ateş atakları</b>	60 (%80)
	<b>Erizipel benzeri eritem</b>	2 (%2,7)
	<b>Birinci derece akrabalarda AAA varlığı</b>	40 (%53,3)
	<b>Apendektomi</b>	6 (%8)
<b>(Minör)</b>		

## Mutasyon analizleri

Genetik mutasyon analizleri incelendiğinde; hastaların 36 (%48)'sında tek bir allelde mutasyon saptanırken; iki allelde mutasyon saptanan hasta sayısı 30 (%40), üç allelde mutasyon saptanan hasta sayısı 4 (%5,3) ve mutasyon taşımayan hasta sayısı 1 (%1,3) idi. Dört (%5,3) hastanın ise mutasyon sonuçlarına ulaşamadı.

Mutasyonu bilinen 71 hastanın 70 (%98,5)'inde en az bir allelde MEFV gen mutasyonu saptandı. Hastaların 31(%44,2)'inde homozigot, 14 (%20)'ünde heterozigot ve 25 (35,7)'inde bileşik heterozigot mutasyon vardı.

En sık görülen mutasyon, M694V mutasyonu idi. Hastaların 38 (%53,5)'inde bir ya da iki allelde M694V mutasyonu saptandı. M694V mutasyonu olan hastaların dağılımı gözden geçirildiğinde; bu hastaların 21 (%55,3)'inde homozigot, 4 (%10,6)'ünde bileşik heterozigot, 13 (%34,2)'ünde heterozigot mutasyon olduğu görüldü.

M694V mutasyonunu takiben diğer sık görülen mutasyonlar sırasıyla R202Q (%46,4) ve M680I (%16,9), E148Q (%15,5), V726A (%9,9) mutasyonu idi (Tablo 7).

**Tablo 7:** AAA'lı hastalarda sık tespit edilen mutasyonlar

Mutasyonlar	n (%)
<b>M694V</b>	38 (53,5)
<b>R202Q</b>	33 (%46,4)
<b>M680I</b>	12 (%16,9)
<b>E148Q</b>	11 (%15,5)
<b>V726A</b>	7 (%9,9)

Homozigot hastalarda en sık görülen semptom ateş iken, heterozigot ve bileşik heterozigot olan olgularda en sık semptomun karın ağrısı olduğu gözlemlendi. Mutasyonun

homozigot veya heterozigot olması ile klinik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8:** AAA'lı hastaların genetik özelliklerine göre semptom ve bulguların dağılımı

<b>Bulgular</b>	<b>Homozigot hastalar n:31 (%)</b>	<b>Heterozigot hastalar n:14 (%)</b>	<b>Bileşik heterozigot n:25 (%)</b>	<b>P</b>
<b>Ateş</b>	27 (%87,1)	12 (%85,7)	16 (%64)	$>0,05$
<b>Karın ağrısı</b>	25 (%80,6)	14 (%100)	23 (%92)	$>0,05$
<b>Göğüs ağrısı</b>	6 (%19,4)	4 (%28,6)	4 (%16)	$>0,05$
<b>Artrit</b>	20 (%64,5)	8 (%57,1)	18 (%72)	$>0,05$
<b>Ailede AAA</b>	17 (%54,8)	6 (%42,9)	15 (%60)	$>0,05$

Hastaların genetik mutasyonlarının detaylı olarak dağılımı Tablo 9'de verilmiştir.

Ciddiyet skorlaması mutasyonlar arasında değerlendirildiğinde; mutasyonu homozigot olanlarda ortalama ciddiye skorlaması  $8,35\pm1,8$ , heterozigot olanlarda  $8,2\pm1,7$  ve bileşik heterozigot olanlarda ise  $8,2\pm1,7$  olarak bulundu. Heterozigot, homozigot ve bileşik mutasyonu olan hastalarda ciddiye skoru açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Mutasyonu M694V homozigot olanlarda ortalama ciddiye skorlaması  $8,8\pm1,8$ , heterozigot olanlarda  $8,8\pm1,8$  saptandı. M694V dışındaki diğer mutasyonlarda ise  $7,7\pm1,5$  idi. Mutasyonu M694V heterozigot ve homozigot olanlarda ciddiye skoru açısından fark saptanmazken ( $p>0,05$ ), M694V homozigot ve heterozigot olanlarda M694V mutasyonu saptanmayanlara göre ciddiye skoru daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 9:** Hastaların genetik mutasyonlara göre dağılımı

Mutasyon	Hasta (n=71)	%
M694Vhomozigot	14	19,7
M694Vheterozigot	2	2,8
E148Q heterozigot	5	7
V726A homozigot	1	1,4
M680I homozigot	2	2,8
M680I heterozigot	1	1,4
R202Q homozigot	5	7
R202Q heterozigot	5	7
A744S heterozigot	1	1,4
M694V homozigot/R202Q homozigot	7	9,9
M694V heterozigot/R202Q heterozigot	8	11,3
D510D homozigot/R314R homozigot	1	1,4
D510D heterozigot/ R314R heterozigot	2	2,8
M694V heterozigot/M680I heterozigot	1	1,4
M694Vheterozigot/R202Q homozigot	1	1,4
E148Q heterozigot/M680I heterozigot	2	2,8
M694V heterozigot/ V726A heterozigot	1	1,4
V726A heterozigot/R202Q heterozigot	1	1,4
M680I heterozigot/R202Q heterozigot	2	2,8
E148Q heterozigot/V726A heterozigot	3	4,2
V726A heterozigot/M680I heterozigot	1	1,4
M694V heterozigot/R202Q heterozigot/E148Q heterozigot	1	1,4
M694V heterozigot/R202Q heterozigot/M680I heterozigot	3	4,2
Mutasyonu saptanamayan	1	1,4

Laboratuvar parametreleri gözden geçirildiğinde, AAA'lı hastalarda tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit değerleri, trigliserid, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri yaşa göre normal aralıklardaydı. Ortalama hemoglobin  $12,9 \pm 1$  g/dL, beyaz küre sayısı  $7,6 \pm 2,3$  K/uL, trombosit sayısı  $297,6 \pm 73,1$  K/uL, sedimentasyon  $16,1 \pm 11,7$  mm/saat, CRP  $0,43 \pm 0,98$  mg/dL, fibrinojen  $264,2 \pm 51,4$  mg/dL, üre  $22,4 \pm 6,3$  mg/dL, kreatinin  $0,5 \pm 0,1$  mg/dL, sodyum  $139,6 \pm 2,1$  mmol/L, potasyum  $4,4 \pm 0,4$  mmol/L, klor  $103,3 \pm 2,6$  mmol/L, kalsiyum  $9,7 \pm 0,4$  mg/dL, fosfor  $4,6 \pm 0,6$  mg/dL, magnezyum  $2 \pm 0,1$  mg/dL, total kolesterol düzeyi  $145,2 \pm 28,4$  mg/dL, trigliserid düzeyi  $87,7 \pm 40,9$  mg/dL, LDL düzeyi  $75,4 \pm 24,3$  mg/dL, HDL düzeyi  $51,2 \pm 15,4$  mg/dL ve VLDL düzeyi  $18,3 \pm 10,1$  mg/L olarak bulundu. Kontrol grubunda ise; ortalama hemoglobin  $13,1 \pm 1,2$  g/dL, beyaz küre sayısı  $8,3 \pm 3,1$  K/uL, trombosit sayısı  $297,6 \pm 66,7$  K/uL, sedimentasyon  $10,4 \pm 6,6$  mm/saat, CRP  $0,18 \pm 0,45$  mg/dL, fibrinojen  $248,7 \pm 43,9$  mg/dL, üre  $22,6 \pm 4,4$  mg/dL, kreatinin  $0,5 \pm 0,1$  mg/dL, sodyum  $138,9 \pm 2,3$  mmol/L, potasyum  $4,4 \pm 0,4$  mmol/L, klor  $102,6 \pm 2,3$  mmol/L, kalsiyum  $9,7 \pm 0,4$  mg/dL, fosfor  $4,5 \pm 0,5$  mg/dL, magnezyum  $2 \pm 0,1$  mg/dL, total kolesterol düzeyi  $148,5 \pm 21,7$  mg/dL, trigliserid düzeyi  $85,7 \pm 38,3$  mg/dL, LDL düzeyi  $76,8 \pm 17,9$  mg/dL, HDL düzeyi  $53, \pm 12,7$  mg/dL ve VLDL düzeyi  $18,6 \pm 11,8$  mg/L idi. Hastaların tam idrar tetkiklerinde proteinüri saptanmadı. Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, CRP, tam kan sayımı, total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 10). Sedimentasyon değerleri AAA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

M694V mutasyonu olan hastalarda ortalama CRP  $0,7 \pm 1,2$ , sedimentasyon  $19,8 \pm 13,6$  mm/saat ve fibrinojen  $275 \pm 53,1$  mg/dL; M694V mutasyonu saptanmayanlarda ise ortalama CRP  $0,1 \pm 0,3$ , sedimentasyon  $12,1 \pm 7,6$  mm/saat, fibrinojen  $252 \pm 49,5$  mg/dL saptandı. M694V mutasyonu olan hastalarda CRP ve sedimentasyon değerleri daha yüksekti ( $p < 0,05$ ).



**Tablo 10:** Çalışma ve kontrol grubuna ait laboratuvar verileri

	<b>AAA</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P</b>
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	12,9±1	13,1±1,2	p>0,05
<b>Beyaz küre sayısı (K/uL)</b>	7,6±2,3	8,3±3,1	p>0,05
<b>Trombosit sayısı (K/uL)</b>	297,6±73,1	297,6±66,7	p>0,05
<b>Üre (mg/dL)</b>	22,4±6,3	22,6±4,4	p>0,05
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,5±0,1	0,5±0,1	p>0,05
<b>Sodyum (mmol/L)</b>	139,6±2,1	138,9±2,3	p>0,05
<b>Potasyum (mmol/L)</b>	4,4±0,4	4,4±0,4	p>0,05
<b>Klor (mmol/L)</b>	103,3± 2,6	102,6±2,3	p>0,05
<b>Magnezyum (mg/dL)</b>	2±0,1	2±0,1	p>0,05
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	9,7±0,4	9,7±0,4	p>0,05
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	4,6±0,6	4,5±0,5	p>0,05
<b>CRP (mg/dL)</b>	0,43±0,98	0,18±0,45	p>0,05
<b>Sedimentasyon (mm/saat)</b>	16,1±11,7	10,4±6,6	<b>p=0,03</b>
<b>Fibrinojen (mg/dL)</b>	264,2±51,4	248,7±43,9	p>0,05
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	145,2±28,4	148,5±21,7	p>0,05
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	87,7±40,9	85,7±38,3	p>0,05
<b>LDL (mg/dL)</b>	75,4±24,3	76,8±17,9	p>0,05
<b>HDL (mg/dL)</b>	51,2±15,4	53,4±12,7	p>0,05
<b>VLDL (mg/dL)</b>	18,3±10,1	18,6±11,8	p>0,05

## **B.Elektrokardiyografik veriler:**

Hasta ve kontrol grubuna alınan tüm olgularda ritim sinus ritmiydi. Aritmi izlenmedi. AAA ve kontrol grubundan birer olguda inkomplet sağ dal bloğu gözlemlendi.

Ventriküler repolarizasyon heterojenitesini gösteren QT parametreleri değerlendirildiğinde; ortalama QT AAA'lı grupta  $327,6 \pm 31$  msn, kontrol grubunda  $319,1 \pm 30,9$  msn ( $p > 0,05$ ), ortalama QTc AAA'lı grupta  $388,4 \pm 17,6$  msn, kontrol grubunda  $388,3 \pm 19,4$  msn ( $p > 0,05$ ), ortalama QTd AAA'lı grupta  $61,1 \pm 20,1$  msn, kontrol grubunda  $60,9 \pm 18,5$  msn ( $p > 0,05$ ), ortalama QTcd AAA'lı grupta  $93,5 \pm 24,6$  msn, kontrol grubunda  $88,5 \pm 26,1$  msn ( $p > 0,05$ ), min QT AAA'lı grupta  $290,9 \pm 30,9$  msn, kontrol grubunda  $281,1 \pm 29,9$  msn ( $p > 0,05$ ), max QT AAA'lı grupta  $352,1 \pm 35,2$  msn, kontrol grubunda  $342 \pm 30,3$  msn ( $p > 0,05$ ), min QTc AAA'lı grupta  $334,9 \pm 22,3$  msn, kontrol grubunda  $339,2 \pm 18,4$  msn ( $p > 0,05$ ) ve max QTc AAA'lı grupta  $428,5 \pm 20$  msn ve kontrol grubunda  $427,8 \pm 19,3$  msn ( $p > 0,05$ ) saptandı (Tablo 11).

M964V mutasyonu saptanan hastalar ile saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında; M694V mutasyonu olanlarda ortalama QT  $328,5 \pm 32,7$  msn, ortalama QTc  $387,5 \pm 17,7$  msn, ortalama QTd  $61,4 \pm 18,1$  msn, ortalama QTcd  $94,6 \pm 26,2$  msn, minimum QT  $289,7 \pm 31,4$  msn, maksimum QT  $351 \pm 33,8$  msn, minimum QTc  $333,9 \pm 25,3$  msn ve maksimum QTc  $428,4 \pm 20,5$  msn saptandı. M694V saptanmayan grupta ise ortalama QT  $325,9 \pm 30$  msn, ortalama QTc  $390 \pm 18$  msn, ortalama QTd  $61 \pm 23,1$  msn, ortalama QTcd  $93,9 \pm 23,2$  msn, minimum QT  $291,2 \pm 31,2$  msn, maksimum QT  $352 \pm 38,3$  msn, minimum QTc  $335,9 \pm 19,7$  msn ve maksimum QTc  $429,8 \pm 20$  msn idi. M694V mutasyonu saptananlarda ortalama QT, QTd, QTcd daha uzun saptanmasına rağmen anlamlılık görülmedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 11:** AAA ve kontrol grubunun elektrokardiyografik bulgular açısından karşılaştırılması

<b>QT interval ve dispersiyonu</b>	<b>AAA</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
<b>Ortalama QT intervali (msn)</b>	327,6±31,0	319,1±30,9	>0,05
<b>Ortalama QTc intervali (msn)</b>	388,4±17,6	388,3±19,4	>0,05
<b>Ortalama QTd (msn)</b>	61,1±20,1	60,9±18,5	>0,05
<b>Ortalama QTcd (msn)</b>	93,5±24,6	88,5±26,1	>0,05
<b>min QT (msn)</b>	290,9±30,9	281,1±29,9	>0,05
<b>max QT (msn)</b>	352,1±35,2	342±30,3	>0,05
<b>min QTc (msn)</b>	334,9±22,3	339,2±18,4	>0,05
<b>max QTc (msn)</b>	428,5±20,0	427,8±19,3	>0,05

**Tablo 12:** M694V mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda elektrokardiyografik bulguların karşılaştırılması

<b>QT interval ve dispersiyonu</b>	<b>M694V (+)</b> <b>n:38</b>	<b>M694V (-)</b> <b>n:33</b>	<b>p</b>
<b>Ortalama QT intervali (msn)</b>	328,5±32,7	325,9±30	>0,05
<b>Ortalama QTc intervali (msn)</b>	387,5±17,7	390±18	>0,05
<b>Ortalama QTd (msn)</b>	61,4±18,1	61±23,1	>0,05
<b>Ortalama QTcd (msn)</b>	94,6±26,2	93,9±23,2	>0,05
<b>min QT (msn)</b>	289,7±31,4	291,2±31,2	>0,05
<b>max QT (msn)</b>	351±33,8	352±38,3	>0,05
<b>min QTc (msn)</b>	333,9±25,3	335,9±19,7	>0,05
<b>max QTc (msn)</b>	428,4±20,5	429,8±20	>0,05

### **C. Ekokardiyografik veriler**

#### **C1. Standart ekokardiyografik veriler**

AAA'lı grupta sol ventrikül arka duvarının diyastol ve sistol sonu kalınlıkları (LVADd ve LVADs) sırasıyla 7,9±1,2 mm ve 11±1,6 mm; interventriküler septumun diyastol ve sistol sonu kalınlıkları (İVSd ve İVSs) sırasıyla 7,8±1,1 mm ve 10,8±2,4 mm olarak bulundu. Kontrol grubunda ise; LVADd, LVADs, İVSd ve İVSs sırasıyla 7,7±1,2 mm, 10,6±1,3 mm, 7,9±1,1 mm ve 10,5±1,4 mm idi. Sol ventrikül kavitesinin diyastol

ve sistol sonu ölçümleri (LVd ve LVs) AAA'lı grupta 36,4±5,7 mm ve 20,4±3,6 mm bulunurken; kontrol grubunda sırasıyla 37,2±5,4 mm ve 20,7±3,1 mm idi. AAA'lı grupta sol atriyum (LA) 25,9±4,3 mm, aort anulusu (AA) 14,8±2,2 mm, LV ejeksiyon fraksiyonu %82,1±3,7, LV fraksiyonel kısalma %44±4,2; kontrol grubunda ise sırasıyla 25,2±3,7 mm, 1,49±0,24 mm, %82,1±4,7 ve %44±4,7 idi (p>0,05). AAA'lı gruptaki LVADd, LVADs, İVSd, İVSs, LVd ve LVs, LA, AA, LV-EF, LV-FS ölçümleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Sağ ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (RVd ve RVs), RV-EF, RV-FS değerlendirildiğinde sırasıyla AAA'lı grupta 24±3,6 mm, 14,6±2,4 mm, %75,9±8,6 ve %38,6±7,1 bulunurken; kontrol grubunda sırasıyla 22,9±4,3 mm, 13,8±2,4 mm, %76,4±8 ve %39,1±7,4 idi. Farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0,05) (Tablo 13).

M-mode ölçümlerinden elde edilen veriler ile hesaplanan rölatif duvar kalınlığı; AAA'lı grupta ortalama 0,43±0,06, kontrol grubunda ise 0,42±0,05 idi (p>0,05). Sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül kitle indeksi değerleri AAA'lı hastalarda sırasıyla 92,3±41,5 gr, 39,2±5,1 gr/m<sup>2,7</sup> iken kontrol grubunda 91,9±43,3 gr, 38,7±9,9 gr/m<sup>2,7</sup> olarak saptandı (p>0,05) (Tablo13).

M694V mutasyonu saptanan hastalar ile M694V mutasyonu saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında; M694V mutasyonu saptananlarda LVADd 7,7±1,2 mm, LVADs 10,8±1,6 mm, İVSd 7,6±1,2 mm, İVS 10,5±1,5 mm, LVd 35,7±6,2 mm, LVs 19,8±3,7 mm, LA 25,7±4,5 mm, AA 14,5±2,3 mm, LV-EF %81,9±3,1, LV-FS %43,6±3,3, RDK 0,42±0,06, LVK 85,3±43 gr, LVKi 39,7±5,7 g/m<sup>2,7</sup>, RVd 23,8±3,3 mm, RVs 14,5±2,5 mm, RV-EF %76,4±6,7, RV-FS %38,7±6 idi. M694V mutasyonu saptanmayanlarda LVADd 8,1±1,1 mm, LVADs 11,2±1,7 mm, İVSd 8±1,1 mm, İVS 11,2±3,3 mm, LVd 37,5±5,1 mm, LVs 21,1±3,7 mm, LA 26,3±4,3 mm, AA 15,2±2,2 mm, LV-EF %82,6±4,3, LV-FS %44,6±5, RDK 0,43±0,05, LVK 102,6±40 gr, LVKi 38,8±4,6 g/m<sup>2,7</sup>, RVd 24,5±3,8 mm, RVs 14,8±2,5 mm, RV-EF %76,4±8,6, RV-FS %39±7,3 idi. İki grup arasında ekokardiyografik bulgular açısından farklılık gözlenmedi (p>0,05) (Tablo14).

**Tablo 13:** Çalışma ve kontrol grubuna ait M-mode ekokardiyografik değerlendirmelere ait sonuçlar

	<b>AAA (n:75)</b>	<b>Kontrol (n:50)</b>	<b>P</b>
<b>LVADd (mm)</b>	7,9±1,2	7,7±1,2	p>0,05
<b>LVADs (mm)</b>	11±1,6	10,6±1,3	p>0,05
<b>İVSd (mm)</b>	7,8±1,1	7,9±1,1	p>0,05
<b>İVSs (mm)</b>	10,8±2,4	10,5±1,4	p>0,05
<b>LVd (mm)</b>	36,4±5,7	37,2±5,4	p>0,05
<b>LVs (mm)</b>	20,4±3,6	20,7±3,1	p>0,05
<b>LA (mm)</b>	25,9±4,3	25,2±3,7	p>0,05
<b>AA (mm)</b>	14,8±2,2	14,9±2,4	p>0,05
<b>LV-EF (%)</b>	82,1±3,7	82,1±4,7	p>0,05
<b>LV-FS (%)</b>	44±4,2	44±4,7	p>0,05
<b>RDK</b>	0,43±0,06	0,42±0,05	p>0,05
<b>LVK (gr)</b>	92,3±41,5	91,9±43,3	p>0,05
<b>LVKi (g/m<sup>2,7</sup>)</b>	39,2±5,1	38,7±9,9	p>0,05
<b>RVd (mm)</b>	24±3,6	22,9±4,3	p>0,05
<b>RVs (mm)</b>	14,6±2,4	13,8±2,4	p>0,05
<b>RV-EF (%)</b>	75,9±8,6	76,4±8	p>0,05
<b>RV-FS (%)</b>	38,6±7,1	39,1±7,4	p>0,05

**Tablo 14:** M694V mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda M-mode ekokardiyografik değerlendirmelere ait sonuçlar

	<b>M694V(+)</b> (n:38)	<b>M694V (-)</b> (n:33)	<b>P</b>
<b>LVADd (mm)</b>	7,7±1,2	8,1±1,1	p>0,05
<b>LVADs (mm)</b>	10,8±1,6	11,2±1,7	p>0,05
<b>İVSd (mm)</b>	7,6±1,2	8±1,1	p>0,05
<b>İVSs (mm)</b>	10,5±1,5	11,2±3,3	p>0,05
<b>LVd (mm)</b>	35,7±6,2	37,5±5,1	p>0,05
<b>LVs (mm)</b>	19,8±3,7	21,1±3,7	p>0,05
<b>LA (mm)</b>	25,7±4,5	26,3±4,3	p>0,05
<b>AA (mm)</b>	14,5±2,3	15,2±2,2	p>0,05
<b>LV-EF (%)</b>	81,9±3,1	82,6±4,3	p>0,05
<b>LV-FS (%)</b>	43,6±3,3	44,6±5	p>0,05
<b>RDK</b>	0,42±0,06	0,43±0,05	p>0,05
<b>LVK (gr)</b>	85,3±43	102,6±40	p>0,05
<b>LVKi (g/m<sup>2,7</sup>)</b>	39,7±5,7	38,8±4,6	p>0,05
<b>RVd (mm)</b>	23,8±3,3	24,5±3,8	p>0,05
<b>RVs (mm)</b>	14,5±2,5	14,8±2,5	p>0,05
<b>RV-EF (%)</b>	76,4±6,7	76,4±8,6	p>0,05
<b>RV-FS (%)</b>	38,7±6	39±7,3	p>0,05

## C2.Standart pulsed Doppler ekokardiyografik değerlendirme

AAA'lı grupta mitral kapak maksimum E dalga velositesi  $93,8 \pm 13,3$  cm/sn, maksimum A dalga velositesi  $52,7 \pm 9,1$  cm/sn ve E/A oranı  $1,8 \pm 0,3$  olarak bulundu (Şekil 8,9,10). Kontrol grubunda ise mitral kapak maksimum E dalga velositesi  $98,6 \pm 10$  cm/sn, maksimum A dalga velositesi  $46,2 \pm 6,5$  cm/sn ve E/A oranı  $2,2 \pm 0,3$  idi. AAA grubunda maksimum E dalga velositesi kontrol grubuna göre daha düşük, maksimum A dalga velositesi daha yüksek, E/A oranı ise daha düşük idi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 15). İzovolemik relaksasyon zamanı (İVRT), deselerasyon zamanı (DT) ve Tei'm indeksi AAA'lı grupta sırasıyla  $71,3 \pm 17,3$  msn,  $85,8 \pm 16,4$  msn,  $\%0,22 \pm 0,163$ ; kontrol grubunda  $69,7 \pm 15,3$  msn,  $81,9 \pm 17,5$  msn ve  $\%0,225 \pm 0,168$  olarak bulundu. AAA'lı grupta İVRT ve DT uzamış olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 15).

AAA'lı grupta triküspit kapak maksimum E dalga velositesi  $65,4 \pm 8,3$  cm/sn, maksimum A dalga velositesi  $42,1 \pm 8,1$  cm/sn ve E/A oranı  $1,6 \pm 0,3$ , deselerasyon zamanı  $91,3 \pm 19,7$  msn, Tei't indeksi  $\%0,15 \pm 0,1$  olarak bulundu. Kontrol grubunda ise triküspit kapak maksimum E dalga velositesi  $67,7 \pm 7,6$  cm/sn, maksimum A dalga velositesi  $35,2 \pm 6,3$  cm/sn ve E/A oranı  $2 \pm 0,3$ , deselerasyon zamanı  $85,5 \pm 18,5$  msn, Tei't indeksi  $\%0,12 \pm 0,1$  idi. AAA'lı grupta maksimum A dalga velositesi daha yüksek ve E/A oranı ise daha düşük idi ( $p < 0,001$ ) (Şekil 11-12). AAA'lı grupta triküspit kapak maksimum E dalga velositesi daha düşük ve deselerasyon zamanı uzamış olmasına rağmen farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 15).

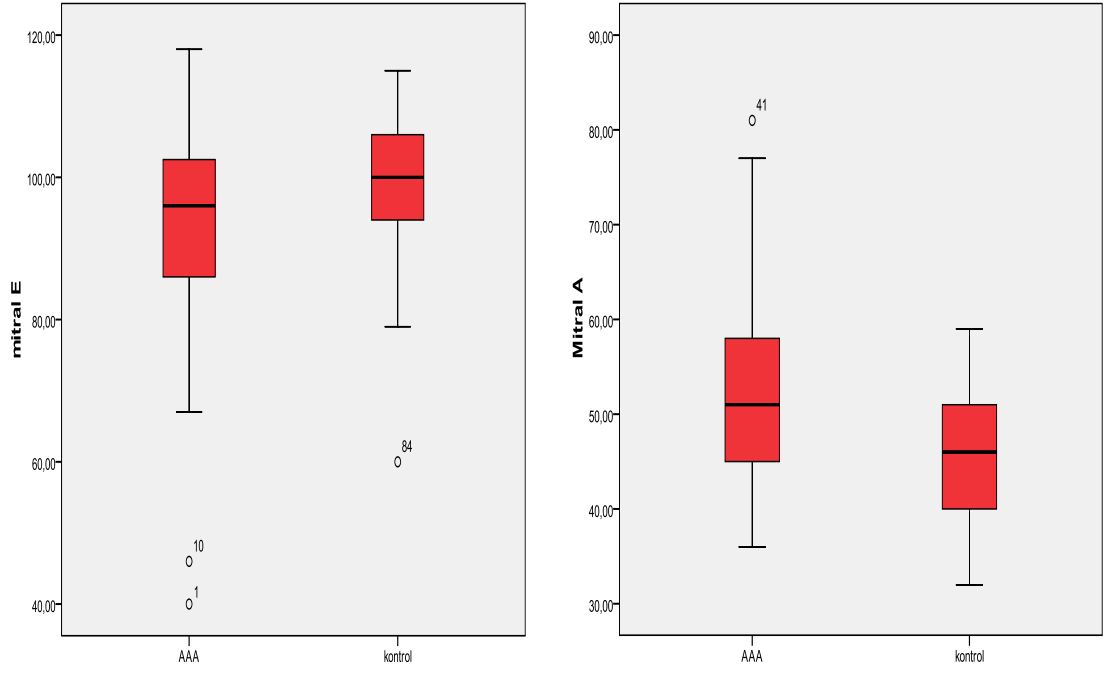
M694V saptanan hastalar ile saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında; M694V saptananlarda mitral kapak maksimum E dalga velositesi  $94,5 \pm 10,4$  cm/sn, maksimum A dalga velositesi  $53 \pm 9,3$  cm/sn, E/A  $1,8 \pm 0,3$ , İVRT  $74,6 \pm 20,7$  msn, DT  $88,2 \pm 17$  msn, Tei'm indeksi  $\%0,22 \pm 0,14$ , triküspit kapak maksimum E dalga velositesi  $64,6 \pm 8,2$  cm/sn, maksimum A dalga velositesi  $41,7 \pm 8$  cm/sn, E/A  $1,5 \pm 0,3$ , DT  $92,3 \pm 20,7$  msn, Tei't indeksi  $\%0,17 \pm 0,1$  idi. M694V saptanmayanlarda mitral kapak maksimum E dalga velositesi  $93,1 \pm 12,7$  cm/sn, maksimum A dalga velositesi  $52,2 \pm 8,6$  cm/sn, E/A  $1,8 \pm 0,2$ ,



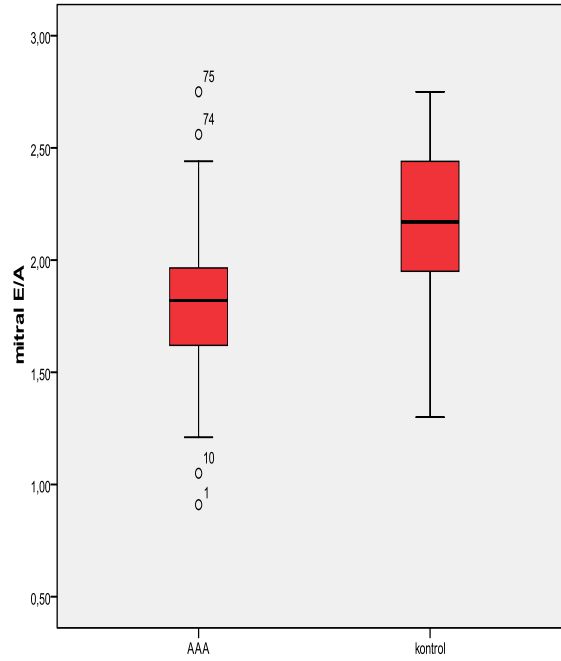
İVRT 67,4±14,8 msn, DT 81,4±13 msn, Tei'm indeksi %0,21±0,18, triküspit kapak maksimum E dalga velositesi 66,2±8,1 cm/sn, maksimum A dalga velositesi 42,6±7,7 cm/sn, E/A 1,6±0,2, DT 89,5±19,3 msn, Tei't indeksi %0,13±0,1 idi (Tablo 16). M694V saptananlarda mitral kapak maksimum A dalga velositesi, İVRT, DT, Tei'm indeksi, triküspit DT, Tei't indeksinde artma ve triküspit maksimum E dalgasında ve E/A oranında azalma saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 16).

**Tablo 15:** Çalışma ve kontrol grubunda standart pulsed Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen sol ve sağ ventrikül değerleri

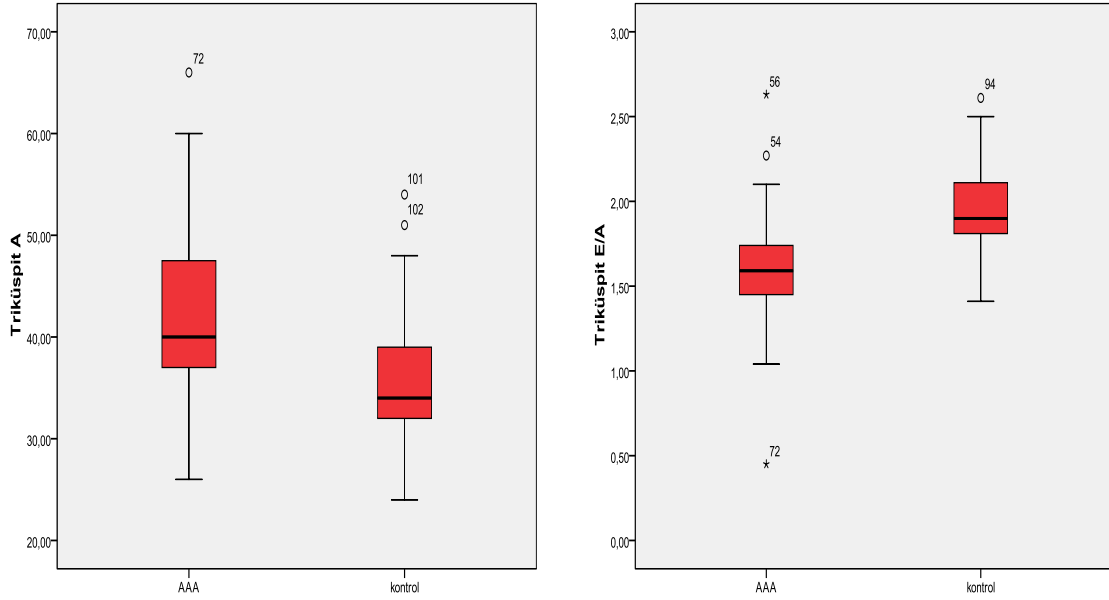
		AAA (n:75)	Kontrol (n:50)	P
<b>Mitral</b> <b>(Sol ventrikül)</b>	<b>E (cm/sn)</b>	93,8±13,3	98,6±10	<b>0,032</b>
	<b>A (cm/sn)</b>	52,7±9,1	46,2±6,5	<b>&lt;0,001</b>
	<b>E/A</b>	1,8±0,3	2,2±0,3	<b>&lt;0,001</b>
	<b>İVRT (msn)</b>	71,3±17,3	69,7±15,3	>0,05
	<b>DT (msn)</b>	85,8±16,4	81,9±17,5	>0,05
	<b>Tei'm (%)</b>	0,22±0,163	0,225±0,168	>0,05
	<b>Triküspit</b> <b>(Sağ ventrikül)</b>	<b>E (cm/sn)</b>	65,4±8,3	67,7±7,6
<b>A (cm/sn)</b>		42,1±8,1	35,2±6,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>E/A</b>		1,6±0,3	2±0,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>DT (msn)</b>		91,3±19,7	85,5±18,5	>0,05
<b>Tei't (%)</b>		0,15±0,1	0,12±0,1	>0,05



**Şekil 8-9:** Çalışma ve kontrol gurubunda mitral E ve A değerleri



**Şekil 10:** Çalışma ve kontrol grubunda Mitral E/A değerleri



**Şekil 11-12:** Çalışma ve kontrol grubunda triküspit A ve E/A değerleri

### **C3.Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografik değerlendirme**

AAA'lı grupta sağ ventrikülde sistolik maksimum hız ( $S_{dt}$ ), erken diyastolik maksimum hız ( $E_{dt}$ ),  $E_{dt}/A_{dt}$  oranı belirgin düşük, geç diyastolik maksimum hız ( $A_{dt}$ ) (Şekil 13-16),  $E/E_{dt}$ , relaksasyon zamanı ( $IR_{dt}$ ) belirgin yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). AAA'lı grupta sağ ventrikül  $S_{dt}$   $13\pm 1,7$  cm/sn,  $E_{dt}$   $15,7\pm 2,7$  cm/sn,  $A_{dt}$   $12,9\pm 3,1$  cm/sn ve  $E_{dt}/A_{dt}$  oranı  $1,3\pm 0,3$ ,  $E/E_{dt}$  oranı  $4,3\pm 0,8$ ,  $IR_{dt}$   $51\pm 10,9$  msn,  $DT_{dt}$   $66,5\pm 17,4$  msn,  $Tei't$  indeksi  $\%0,38\pm 0,06$ ; kontrol grubunda ise  $S_{dt}$   $13,7\pm 2,1$  cm/sn,  $E_{dt}$   $17,3\pm 2,1$  cm/sn,  $A_{dt}$   $8,2\pm 1,7$  cm/sn,  $E_{dt}/A_{dt}$  oranı  $2,2\pm 0,5$ ,  $E/E_{dt}$  oranı  $4\pm 0,6$ ,  $IR_{dt}$   $46,1\pm 9,1$ msn,  $DT_{dt}$   $64,1\pm 12,1$  msn,  $Tei't$  indeksi  $\%0,36\pm 0,05$  olarak bulundu (Tablo 17).  $Tei't$  indeksi ve  $DT_{dt}$  değerleri AAA'lı grupta artmasına rağmen anlamlılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 16:** M694V mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda standart pulsed Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen sol ve sağ ventrikül değerleri

		<b>M694V (+)</b> <b>(n:38)</b>	<b>M694V (-)</b> <b>(n:33)</b>	<b>P</b>
<b>Mitral</b> <b>(Sol ventrikül)</b>	<b>E (cm/sn)</b>	94,5±10,4	93,1±12,7	>0,05
	<b>A (cm/sn)</b>	53±9,3	52,2±8,6	>0,05
	<b>E/A</b>	1,8±0,3	1,8±0,2	>0,05
	<b>İVRT (msn)</b>	74,6±20,7	67,4±14,8	>0,05
	<b>DT (msn)</b>	88,2±17	81,4±13	>0,05
	<b>Tei'm (%)</b>	0,22±0,14	0,21±0,18	>0,05
	<b>Triküspit</b> <b>(Sağ ventrikül)</b>	<b>E (cm/sn)</b>	64,6±8,2	66,2±8,1
<b>A (cm/sn)</b>		41,7±8	42,6±7,7	>0,05
<b>E/A</b>		1,5±0,3	1,6±0,2	>0,05
<b>DT (msn)</b>		92,3±20,7	89,5±19,3	>0,05
<b>Tei't (%)</b>		0,17±0,1	0,13±0,1	>0,05

İnterventriküler septumda sistolik maksimum hız ( $S_{divs}$ ), relaksasyon zamanı ( $IR_{divs}$ ), deselerasyon zamanı ( $DT_{divs}$ ) ve  $E/E_{divs}$  açısından gruplar arasında farklılık saptanmazken ( $p>0,05$ ), erken diyastolik maksimum hız ( $E_{divs}$ ),  $E_{divs}/A_{divs}$  oranı AAA'lı grupta belirgin düşük, geç diyastolik maksimum hız ( $A_{divs}$ ) ise belirgin yüksek saptandı ( $p<0,05$ ) (Şekil 17-20). AAA'lı grupta  $S_{divs}$  8,2±1,5 cm/sn,  $E_{divs}$  13,6±2 cm/sn,  $A_{divs}$  7,6±1,7 cm/sn ve  $E_{divs}/A_{divs}$  oranı 1,9±0,5,  $E/E_{divs}$  oranı 7±1,4,  $IR_{divs}$  49,7±8,7 msn,

$DT_{divs}$   $54,3\pm 9,3$  msn; kontrol grubunda ise  $S_{divs}$   $8,4\pm 1,5$  cm/sn,  $E_{divs}$   $14,5\pm 1,7$  cm/sn,  $A_{divs}$   $5,5\pm 1,1$  cm/sn,  $E_{divs}/A_{divs}$   $2,7\pm 0,6$ ,  $E/E_{divs}$   $6,9\pm 0,9$ ,  $IR_{divs}$   $50,1\pm 8,2$  msn ve  $DT_{divs}$   $53,3\pm 10,7$  msn olarak bulundu (Tablo 17).  $S_{divs}$  AAA'lı grupta daha düşük olmasına rağmen farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

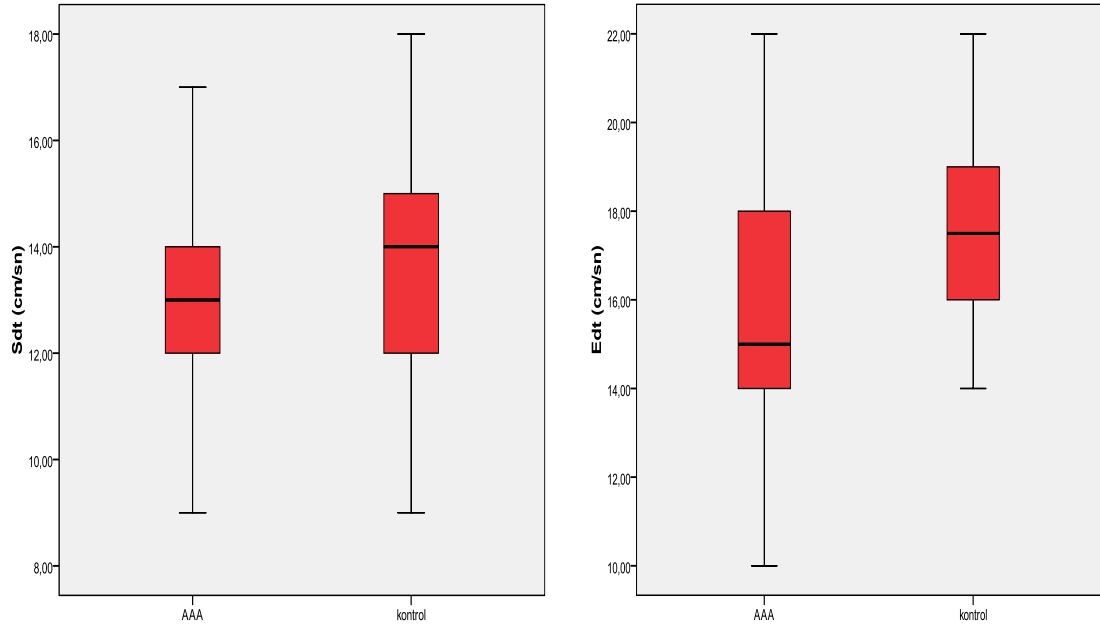
AAA'lı grupta sol ventrikülde sistolik maksimum hız ( $S_{dm}$ ), erken diyastolik maksimum hız ( $E_{dm}$ ),  $E_{dm}/A_{dm}$  oranı ise belirgin düşük, geç diyastolik maksimum hız ( $A_{dm}$ ) belirgin yüksek ( $p<0,05$ ) saptandı (Şekil 21-24). AAA'lı grupta  $S_{dm}$   $9,2\pm 1,5$  cm/sn,  $E_{dm}$   $15,7\pm 3,2$  cm/sn,  $A_{dm}$   $8,2\pm 2,5$  cm/sn ve  $E_{dm}/A_{dm}$  oranı  $2\pm 0,5$ ,  $E/E_{dm}$  oranı  $6,2\pm 1,7$ ,  $IR_{dm}$   $50,4\pm 9$  msn,  $DT_{dm}$   $51,6\pm 9,3$  msn, Tei'm indeksi  $0,39\pm 0,06$  iken; kontrol grubunda ise  $S_{dm}$   $10\pm 2,6$  cm/sn,  $E_{dm}$   $16,9\pm 2,3$  cm/sn,  $A_{dm}$   $6,1\pm 1,3$  cm/sn ve  $E_{dm}/A_{dm}$   $2,8\pm 0,6$ ,  $E/E_{dm}$  oranı  $5,9\pm 1$ ,  $IR_{dm}$   $49,8\pm 8,6$  msn,  $DT_{dm}$   $51,3\pm 7,8$  msn ve Tei'm indeksi  $0,37\pm 0,04$  olarak bulundu (Tablo 17).  $IR_{dm}$ ,  $DT_{dm}$ , Tei'm indeksi AAA'lı grupta artmış saptanmasına rağmen farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografik değerlendirme ile elde edilen sonuçlar Tablo 17'de verildi.

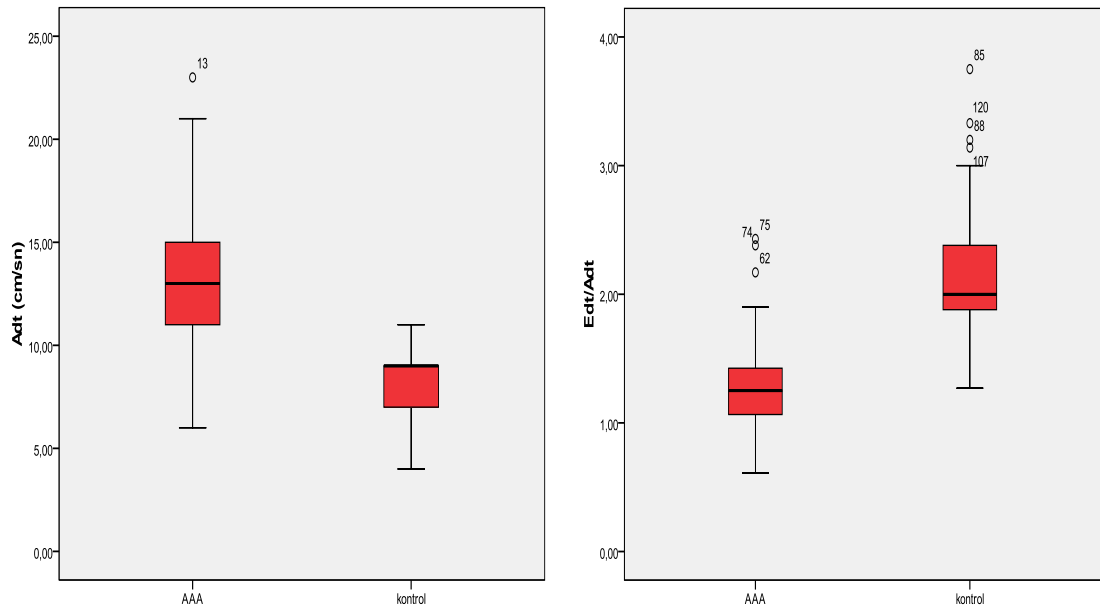
M694V mutasyonu saptanan hastalar ile saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında doku Doppler ekokardiyografi parametreleri arasında farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ). Grupların verileri ayrıntılı olarak Tablo 18'de gösterildi.

**Tablo 17:** Çalışma ve kontrol grubunda Pulsed dalga doku Doppler EKO ile elde edilen veriler

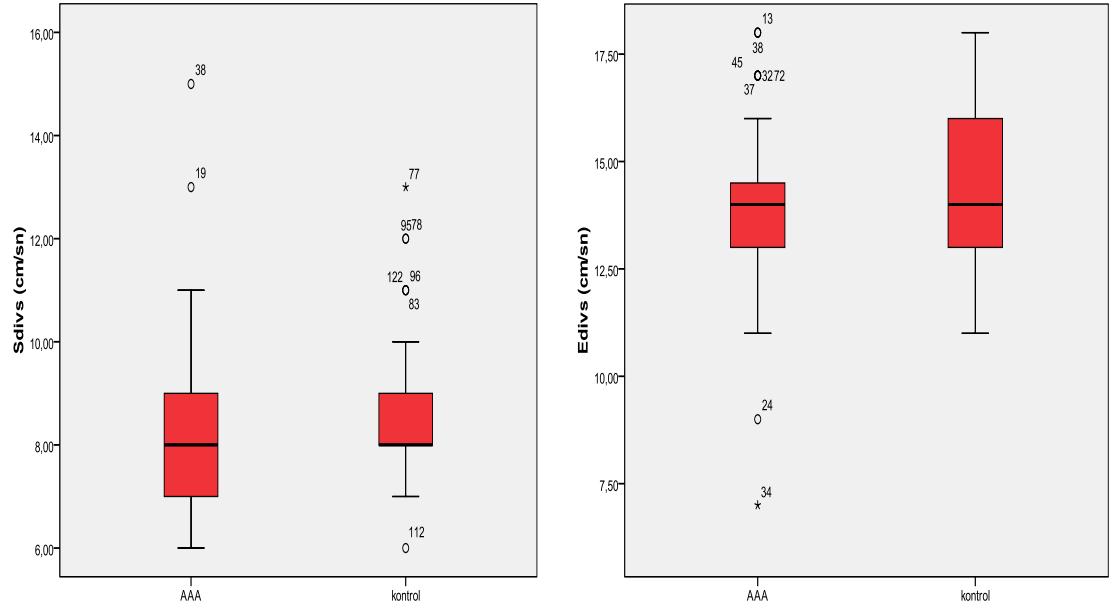
		AAA (n:75)	Kontrol (n:50)	P
Sağ Ventrikül (Trikuspit)	S <sub>dt</sub> (cm/sn)	13±1,7	13,7±2,1	<b>0,03</b>
	E <sub>dt</sub> (cm/sn)	15,7±2,7	17,3±2,1	<b>&lt;0,001</b>
	A <sub>dt</sub> (cm/sn)	12,9±3,1	8,2± 1,7	<b>&lt;0,001</b>
	E <sub>dt</sub> /A <sub>dt</sub>	1,3±0,3	2,2±0,5	<b>&lt;0,001</b>
	E/E <sub>dt</sub>	4,3± 0,8	4±0,6	<b>0,022</b>
	IR <sub>dt</sub> (msn)	51±10,9	46,1±9,1	<b>0,009</b>
	DT <sub>dt</sub> (msn)	66,5±17,4	64,1±12,1	>0,05
	Tei't (%)	0,38±0,06	0,36±0,05	>0,05
	İnterventriküler septum	S <sub>divs</sub> (cm/sn)	8,2±1,5	8,4±1,5
E <sub>divs</sub> (cm/sn)		13,6±2	14,5±1,7	<b>0,013</b>
A <sub>divs</sub> (cm/sn)		7,6±1,7	5,5±1,1	<b>&lt;0,001</b>
E <sub>divs</sub> /A <sub>divs</sub>		1,9±0,5	2,7±0,6	<b>&lt;0,001</b>
E/E <sub>divs</sub>		7±1,4	6,9±0,9	>0,05
IR <sub>divs</sub> (msn)		49,7±8,7	50,1±8,2	>0,05
DT <sub>divs</sub> (msn)		54,3±9,3	53,3±10,7	>0,05
Sol Ventrikül (Mitril)	S <sub>dm</sub> (cm/sn)	9,2±1,5	10±2,6	<b>0,019</b>
	E <sub>dm</sub> (cm/sn)	15,7±3,2	16,9±2,3	<b>0,032</b>
	A <sub>dm</sub> (cm/sn)	8,2±2,5	6,1±1,3	<b>&lt;0,001</b>
	E <sub>dm</sub> /A <sub>dm</sub>	2±0,5	2,8±0,6	<b>&lt;0,001</b>
	E/E <sub>dm</sub>	6,2±1,7	5,9±1	>0,05
	IR <sub>dm</sub> (msn)	50,4±9	49,8±8,6	>0,05
	DT <sub>dm</sub> (msn)	51,6±9,3	51,3±7,8	>0,05
	Tei'm (%)	0,39±0,06	0,37±0,04	>0,05



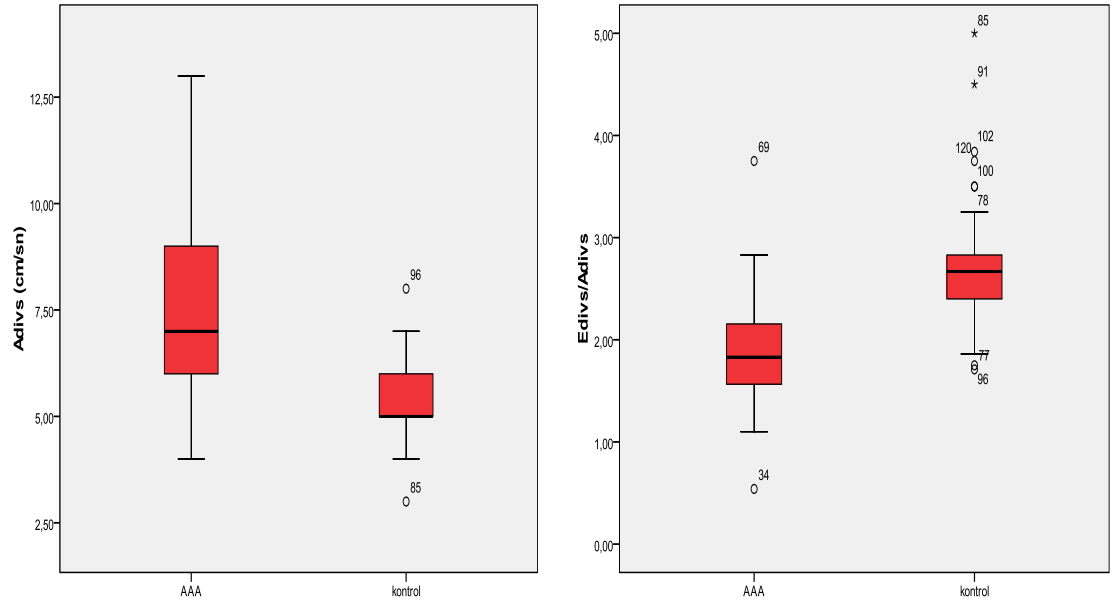
Şekil 13-14. Çalışma ve kontrol grubunda  $S_{dt}$  ve  $E_{dt}$  değerleri ( $p < 0,05$ )



Şekil 15-16. Çalışma ve kontrol grubunda  $A_{dt}$  ve  $E_{dt}/A_{dt}$  değerleri ( $p < 0,001$ )

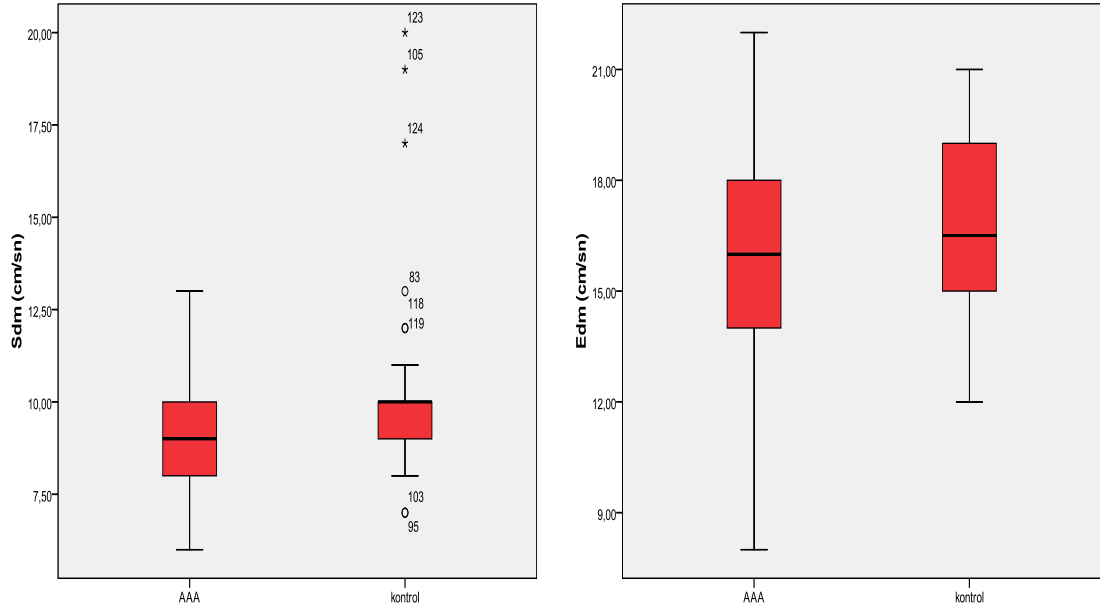


Şekil 17-18. Çalışma ve kontrol grubunda  $S_{divs}$  ve  $E_{divs}$  değerleri ( $p>0,05$ ,  $p<0,05$ )

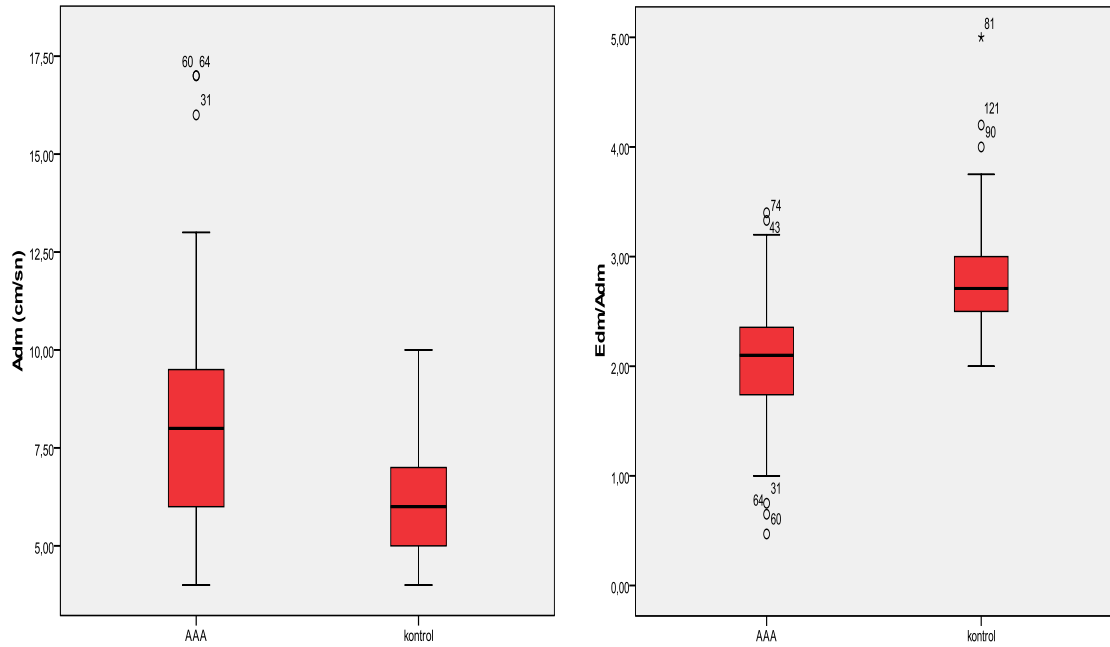


Şekil 19-20. Çalışma ve kontrol grubunda  $A_{divs}$  ve  $E_{divs}/A_{divs}$  değerleri ( $p<0,001$ )





Şekil 21-22. Çalışma ve kontrol grubunda  $S_{dm}$  ve  $E_{dm}$  değerleri ( $p < 0,05$ )



Şekil 23-24. Çalışma ve kontrol grubunda  $A_{dm}$  ve  $E_{dm}/A_{dm}$  değerleri ( $p < 0,001$ )

**Tablo 18:** M694V mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda Pulsed dalga doku Doppler EKO ile elde edilen veriler

		<b>M694V (+) (n:38)</b>	<b>M694V (-) (n:33)</b>	<b>P</b>
<b>Sağ Ventrikül (Trikuspit)</b>	<b>S<sub>dt</sub> (cm/sn)</b>	13,2±1,7	12,7±1,5	>0,05
	<b>E<sub>dt</sub> (cm/sn)</b>	16±2,6	15±2,5	>0,05
	<b>A<sub>dt</sub> (cm/sn)</b>	13,1±3,3	12,6± 8,3	>0,05
	<b>E<sub>dt</sub>/A<sub>dt</sub></b>	1,3±0,4	1,2±0,2	>0,05
	<b>E/E<sub>dt</sub></b>	4,2± 0,8	4,5±0,8	>0,05
	<b>IR<sub>dt</sub> (msn)</b>	52,9±12	49,2±9,5	>0,05
	<b>DT<sub>dt</sub> (msn)</b>	65,5±14,1	67±18,8	>0,05
	<b>Tei't (%)</b>	0,38±0,06	0,37±0,06	>0,05
	<b>İnterventriküler septum</b>	<b>S<sub>divs</sub> (cm/sn)</b>	8,2±1,6	8,3±1,4
<b>E<sub>divs</sub> (cm/sn)</b>		13,7±2,1	13,3±1,8	>0,05
<b>A<sub>divs</sub> (cm/sn)</b>		7,5±1,8	7,7±1,5	>0,05
<b>E<sub>divs</sub>/A<sub>divs</sub></b>		1,9±0,5	1,8±0,4	>0,05
<b>E/E<sub>divs</sub></b>		7±1,3	7±1,2	>0,05
<b>IR<sub>divs</sub> (msn)</b>		50,6±10,2	48,8±7	>0,05
<b>DT<sub>divs</sub> (msn)</b>		55±9,5	54±9,5	>0,05
<b>Sol Ventrikül (Mİtral)</b>	<b>S<sub>dm</sub> (cm/sn)</b>	8,9±1,5	9,1±1,3	>0,05
	<b>E<sub>dm</sub> (cm/sn)</b>	15,5±3,1	16±3,3	>0,05
	<b>A<sub>dm</sub> (cm/sn)</b>	8,1±2,9	8,1±1,5	>0,05
	<b>E<sub>dm</sub>/A<sub>dm</sub></b>	2±0,6	2±0,4	>0,05
	<b>E/E<sub>dm</sub></b>	6,3±1,7	6±1,6	>0,05
	<b>IR<sub>dm</sub> (msn)</b>	52±9,8	49±8,1	>0,05
	<b>DT<sub>dm</sub> (msn)</b>	51,5±10,3	51,7±7,8	>0,05
	<b>Tei'm (%)</b>	0,39±0,06	0,39±0,05	>0,05

#### C4. Aortik katılık indeksleri

Aortik katılık indeksleri değerlendirildiğinde; AAA'lı grupta aortik sistolik ve diyastolik çap  $10,3\pm 1,9$  mm ve  $7,7\pm 1,4$  mm, kontrol grubunda  $10,6\pm 1,7$  mm ve  $7,5\pm 1,2$  mm idi ( $p>0,05$ ) (Şekil 25). AAA'lı grupta aortik gerginlik  $0,35\pm 0,11$  ve kontrol grubunda  $0,42\pm 0,13$  idi. *Gerilme elastik modülü* ( $E_p$ ) ve *diyastolik basınç ile normalleştirilmiş gerilme elastik modülü* ( $E_{p^*}$ ) AAA'lı grupta sırasıyla  $116,5\pm 44,2$   $N \times M^{-2}$  ve  $1,95\pm 0,78$  iken, kontrol grubunda  $100,4\pm 43,4$   $N \times M^{-2}$  ve  $1,61\pm 0,74$  olarak saptandı. Aortik "*distensibility*" (DIS) AAA'lı grupta  $2\pm 0,9$   $10^{-6}$   $cm^2$   $dyne^{-1}$  ve kontrol grubunda  $2,3\pm 0,9$   $10^{-6}$   $cm^2$   $dyne^{-1}$  idi. Aortik *katılık indeksi* ( $\beta$  SI), ise AAA'lı grupta  $1,1\pm 0,4$  ve kontrol grubunda  $0,9\pm 0,2$  olarak saptandı (Şekil 26). Sistolik ve diyastolik çaplarda fark olmamasına rağmen, AAA'lı grupta aortik esnemeyi gösteren aortik "*distensibility*" ve aortik gerginlik daha düşük, aortik sertliği gösteren aortik *katılık indeksi*, *gerilme elastik modülü*, *diyastolik basınç ile normalleştirilmiş gerilme elastik modülü* daha yüksek idi ( $p<0,05$ ) (Tablo 19).

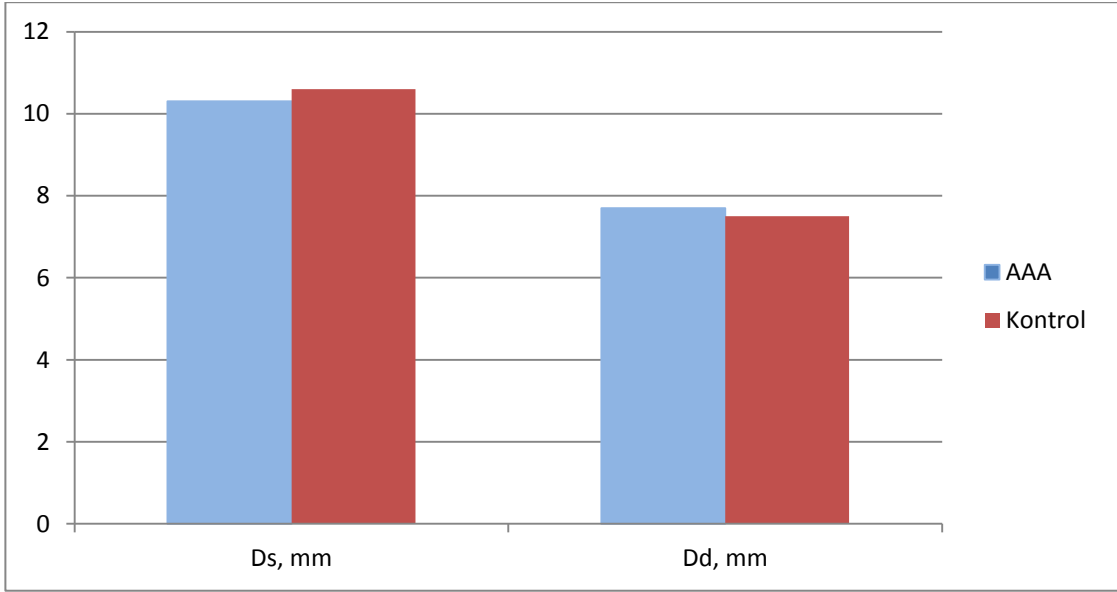
**Tablo 19:** AAA ve hasta grubunda aortik katılık parametreleri

Parametreler	AAA n:75	Kontrol n:50	p
Aort sistolik çap (mm)	$10,3\pm 1,9$	$10,6\pm 1,7$	$>0,05$
Aort diyastolik çap (mm)	$7,7\pm 1,4$	$7,5\pm 1,2$	$>0,05$
Aortik gerginlik (%)	$0,35\pm 0,11$	$0,42\pm 0,13$	<b>0,002</b>
$E_p$ ( $N \times M^{-2}$ )	$116,5\pm 44,2$	$100,4\pm 43,4$	<b>0,047</b>
$E_{p^*}$	$1,95\pm 0,78$	$1,61\pm 0,74$	<b>0,017</b>
DIS ( $10^{-6}$ $cm^2$ $dyne^{-1}$ )	$2\pm 0,9$	$2,3\pm 0,9$	<b>0,039</b>
$\beta$ SI	$1,1\pm 0,4$	$0,9\pm 0,2$	<b>0,024</b>

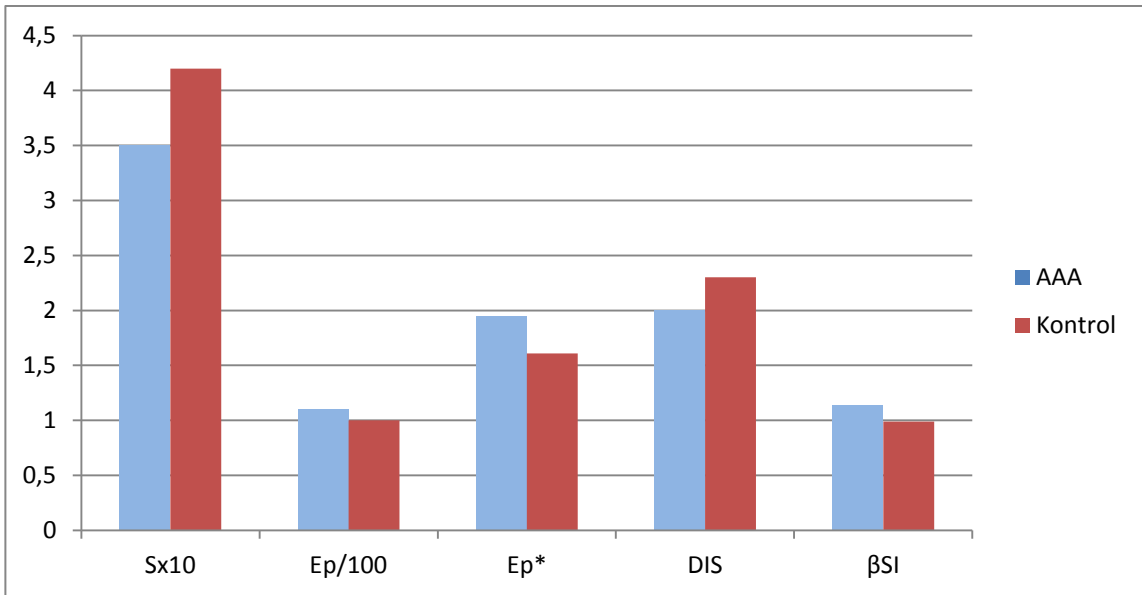
$E_p$ : gerilme elastik modülü,  $E_{p^*}$ : diyastolik basınç ile normalleştirilmiş gerilme elastik modülü, DIS: aortik distensibility,  $\beta$  SI: aortik katılık indeksi

M694V mutasyonu saptanan hastalar ile saptanmayan hastalar arasında aortik katılık parametreleri değerlendirildiğinde; M694V mutasyonu saptananlarda aortik "*distensibility*" ve aortik gerginlik daha düşük, aortik *katılık indeksi*, *gerilme elastik*

*modülü*, diyastolik basınç ile normalleştirilmiş gerilme elastik modülü daha yüksek olmasına rağmen farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ) (Tablo 20).



**Şekil 25.** Çalışma ve kontrol grubunda aortun ortalama sistolik ve diyastolik çapları ( $p>0,05$ )



**Şekil 26.** Çalışma ve kontrol grubunda ortalama aortik katılık parametreleri ( $p<0,05$ )

**Tablo 20:** M694V mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda aortik katılık parametreleri

Parametreler	M694V (+) n:38	M694V (-) n:33	p
Aort sistolik çap (mm)	10±1,6	10,6±2	>0,05
Aort diyastolik çap (mm)	7,5±1,3	7,9±1,5	>0,05
Aortik gerginlik (%)	0,33±0,1	0,37±0,12	>0,05
Ep (NxM <sup>2</sup> )	119,8±45,5	111,5±44,1	>0,05
Ep*	2,1±0,8	1,8±0,7	>0,05
DIS (10 <sup>-6</sup> cm <sup>2</sup> dyne <sup>-1</sup> )	1,9±0,9	2,1±0,8	>0,05
β SI	1,2±0,5	1±0,3	>0,05

Ep: gerilme elastik modülü, Ep\*: diyastolik basınç ile normalleştirilmiş gerilme elastik modülü, DIS: aortik distensibility, β SI: aortik katılık indeksi

#### **D.Kalp hızı değişkenliğine ait veriler**

AAA grubundan 66 kişiye Holter monitorizasyonu yapılırken, kontrol grubundan ise 40 kişiye Holter monitorizasyonu yapılmıştır. Çalışma grubunda Holter EKG çekilen hastaların ortalama yaşı 10,1±3,6/yıl, kontrol grubunun ise 9,6±3,9/yıl idi. Çalışma grubunun 34'ü kız, 32'si erkek, kontrol grubunun 20'si kız, 20'si erkekti. Yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel açıdan farklılık görülmedi (p>0,05). "Time domain" Holter EKG parametrelerine bakıldığında AAA'lı ve kontrol grubunda sırasıyla ortalama RR zamanı 699,8±72,7 msn ve 726,1±94,7 msn, SDNN 141,3±32,9 msn ve 147,9±31,2 msn, SDANN 121,8±29,6 msn ve 125,4±29,6 msn idi (p>0,05). SDNN indeksi AAA'lı grupta 85,5±21,2 msn iken kontrol grubunda 104,9±31,9 msn idi (p<0,05). RMSSD AAA'lı grupta 62,8±28,3 msn ve kontrol grubunda 77,6±36,6 msn idi (p<0,05). pNN50 AAA'lı grupta %24,8±12,3 ve kontrol grubunda %32±13,7 olarak saptandı (p<0,05) (Tablo 21). SDNN indeksi, RMSSD, pNN50 AAA'lı grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük idi (p<0,05). Ortalama RR zamanı, SDNN, SDANN değerleri ise; AAA'lı grupta düşük saptanmasına rağmen farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05).

**Tablo 21:** "Time domain" kalp hızı değişkenliği parametrelerinin AAA ve kontrol grubunda karşılaştırılması

<b>KHD parametreleri</b>	<b>AAA (n=66)</b>	<b>Kontrol (n=40)</b>	<b>P</b>
<b>Ortalama RR zamanı (msn)</b>	699,8±72,7	726,1±94,7	>0,05
<b>Ortalama kalp hızı</b>	86,9± 8,8	83,9±9,2	>0,05
<b>Min kalp hızı</b>	60±15,3	55,2±10,4	>0,05
<b>Max kalp hızı</b>	137,2±10,9	134,9±12,1	>0,05
<b>SDNN (msn)</b>	141,3±32,9	147,9±31,2	>0,05
<b>SDANN (msn)</b>	121,8±29,6	125,4±29,6	>0,05
<b>SDNN indeksi (msn)</b>	85,5±21,2	104,9±31,9	<0,05
<b>RMSSD (msn)</b>	62,8±28,3	77,6±36,6	<0,05
<b>pNN50 (%)</b>	24,8±12,3	32±13,7	<0,05

M694V mutasyonu saptanan hastalar ile saptanmayan hastalar arasında "time domain" Holter EKG parametrelerinde istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22:** "Time domain" kalp hızı değişkenliği parametrelerinin M694V mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda karşılaştırılması

<b>KHD parametreleri</b>	<b>M694V (+) (n:32)</b>	<b>M694V (-) (n:30)</b>	<b>P</b>
<b>Ortalama RR zamanı (msn)</b>	696,8±77,3	699,7±70	>0,05
<b>Ortalama kalp hızı</b>	87,1± 8,8	87,1±9	>0,05
<b>Min kalp hızı</b>	61,3±20,1	59,3±8,6	>0,05
<b>Max kalp hızı</b>	135,7±11,2	139,7±10,2	>0,05
<b>SDNN (msn)</b>	140,9±34,4	143±33,2	>0,05
<b>SDANN (msn)</b>	120,9±31,3	124,1±29,5	>0,05
<b>SDNN indeksi (msn)</b>	85,7±23,4	85,6±20,2	>0,05
<b>RMSSD (msn)</b>	64,8±29,9	61,3±28,5	>0,05
<b>pNN50 (%)</b>	25±12,5	24±12,8	>0,05

## TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz Ateşi, tekrarlayan ateş ve serozal enflamasyon atakları ile karakterize genetik geçişli bir hastalık olup; Akdeniz çevresinde yaşayan Türkler, Ermeniler, Araplar ve Sefardik Yahudiler’inde daha sık görülmektedir (19). Türkiye’de 2010 yılında yapılan çalışmada AAA prevalansı %0,006 bulunmuştur (16). Denizli ilindeki prevalans ise, 1/3400 olarak bildirilmiştir (18). AAA’nın her yaş grubunda görülmekle beraber, çoğunlukla 3-15 yaşları arasında bulgu vermeye başladığı bildirilmektedir (19). Son yıllarda yapılan çalışmalarda tanı yaşı ortalamasının giderek küçüldüğü gösterilmiştir (41,92). AAA’da tanı yaşı ortalaması; Yalçinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında 7,5 yıl, Ece ve arkadaşlarının çalışmasında ise 7,6 yıl olarak bildirilmiştir (41,92). Çalışmamızda da ortalama tanı yaşı literatürle uyumlu olarak 7 yaş idi. AAA’da tanı yaşının küçülmesindeki en büyük etkenin; toplumun ve sağlık çalışanlarının AAA hastalığı hakkında bilgilenmiş olması ve bu nedenle hastalığa daha erken yaşlarda tanı koyulması olduğu düşünülmektedir.

Her iki cinsiyetin eşit oranda etkilendiği belirtilse de, birkaç çalışmada erkek ya da kız cinsiyetin daha baskın olduğu gösterilmiştir (19,24). Türk AAA çalışma grubu 2005 yılında 2838 hastada yaptıkları çalışmada (19), kız-erkek oranını 1/1,2 olarak tespit etmişler ve erkek cinsiyetin daha baskın olduğunu saptamışlardır. Ece ve arkadaşlarının çalışmasında ise (92), kız-erkek oranı 1,03/1 olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda da Ece ve arkadaşlarının çalışmasına (92) benzer şekilde kız-erkek oranı 1,08/1 idi.

Hastalığın, Akdeniz çevresinde yaşayan Türk’lerde sık görüldüğü bilinmektedir (1,19). Türk AAA grubu 2838 hasta üzerinde yaptığı çalışmada (19), hastaların %86’sının İzmir, Ankara ve İstanbul; %52’sinin Orta Anadolu Bölgesi, %8’inin ise Ege Bölgesi doğumlu olduklarını göstermişlerdir. Çalışmamızda hastalarımızın %94,7’sinin Ege Bölgesi, onların da %77,3’ünün Denizli doğumlu olduğu görüldü. AAA hastalığının en sık Akdeniz Bölgesi’nde görüldüğü bilinmesine rağmen; çalışmamızda Ege Bölgesi doğumlu hastaların daha fazla olmasının nedeni hastanemizin bu bölgeye hizmet ediyor

olmasıdır. Ancak çalışmamız bölgesel dağılımı göstermek amacıyla planlanmış çok merkezli bir prevalans çalışması değildi.

AAA'lı hastalarda genellikle şikayetlerin başlangıcı ile tanı yaşı arasında belli bir süre geçtiği ve tanıda gecikme söz konusu olduğu bilinmektedir (19). Tanıda gecikme süresini; Türk AAA çalışma grubu 2005 yılında (19) ortalama 6,9 yıl, Yalçinkaya ve arkadaşları ise 2009 yılında (41) yaklaşık 3 yıl olarak saptamışlardır. Hastalarımızda ise başlangıç semptomları ile tanı koyulması arasında geçen tanıdaki gecikme süresi 1,44 yıl idi ve Türk AAA çalışma grubu ve Yalçinkaya ve arkadaşlarının çalışmasına göre belirgin kısaydı. Son yıllarda tanı gecikme süresindeki kısalmanın nedeni; hastalıkla ilgili toplumun bilinçlenmesine ve hekimlerin hastalığı daha iyi tanımasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Tanı gecikme süresinin uzun olması, hastalık komplikasyonları yönünden son derece önemlidir. En önemli komplikasyon olan amiloidoz sıklığının giderek azalması da bu durumla ilişkili olabilir.

AAA tanısında kullanılan birkaç adet tanı kriteri mevcut olup, bunlardan günümüzde en sık kullanılanı Tel-Hashomer kriterleridir. Tel-Hashomer kriterleri İsraili araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır (40). Bu kriterler, asıl olarak erişkinlere göre belirlenmiş kriterlerdir. Hem erişkin hem de çocuk hastalarda kullanılmasına rağmen, çocuklarda kullanımı ile ilgili bazı zorluklar mevcuttur. Çocukların ağrıyı lokalize etme güçlükleri, ebeveynlerin doğru ateş ölçümünü ve yüksek ateş tanımını bilmemelerine bağlı güçlükler olabileceği hipotezinden yola çıkılarak; çocuklara özgü daha basit ve pratik tanı yöntemleri belirlenmeye çalışılmıştır. Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yeni tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır (41). Bu çalışmada, tanı kriterleri tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artrit, göğüs ağrısı ve ailede AAA öyküsü olarak saptanmıştır. Bu beş kriter, Tel-Hashomer kriterleri ile karşılaştırmış ve bu kriterlerden en az iki kritere sahip olan hastalarda tanı koyulması konusunda duyarlılık %86,5 ve özgüllük %93,6 olarak bulunmuştur. Kondi ve arkadaşları ise 2010 yılında (93), Yalçinkaya kriterlerinin Tel-Hashomer kriterlerine göre bir üstünlük sağlamadığını, Tel-Hashomer kriterlerinin de yeterince duyarlı ve özgül olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda hem Tel-Hashomer kriterleri, hem de Yalçinkaya kriterleri kullanıldı.



Yalçinkaya kriterlerinde atak süresinin altı saatten uzun olması bir kriter olmasına rağmen 10 hastamızda atak süresi altı saatten azdı. Ancak bu hastalarımızda atak sayılarının üçten fazla olması, kolşisin tedavisine iyi yanıt alınması ve AAA'ya özgü genetik mutasyonların gösterilmiş olması nedeniyle bu hastalar AAA kabul edilerek çalışmaya alınmıştı.

AAA tanısında genellikle klinik bulgular yeterli olup, genetik değerlendirme daha çok tanıyı desteklemek amacı ile yapılmaktadır. Şu ana kadar çok sayıda mutasyon bulunmasına rağmen, vakaların %85'inde 2. ve 10. ekzonda var olan M694V, M680I, V726A, M694I ve E148Q mutasyonları sorumlu tutulmaktadır (45). Hastalarımızın genetik sonuçlarını retrospektif olarak incelediğimizde; %98,5'inde en az bir allelde MEFV mutasyonunun olduğunu gördük. Bu mutasyonların içinde M694V mutasyonu %53,5'lik oran ile en sık görülen mutasyondur. İnal ve arkadaşları çalışmalarında (94) %84,6 oranında en az bir mutasyon varlığını göstermişler ve M694V mutasyonu görülme oranını %46 olarak bulmuşlardır. Mutasyon oranlarını; Yalçinkaya ve arkadaşları (45) M694V %51,8, M680I %15,9, V726A %14,4, M694I %2,8; Topaloğlu ve arkadaşları (95) M694V %51,2, M680I %9,2, V726A %2,9, E148Q %3,6, M694I %0,04; Akar ve arkadaşları ise (23) M694V %43,5, M680I %12, V726A %12, M694I %3 olarak belirtmişlerdir. Türk AAA çalışma grubunun çalışmasında (19) M694V %51,4, M680I %14,4, V726A %8,6 bulunurken; Canpolat ve arkadaşlarının çalışmasında (5) en sık üç mutasyon M694V %57,8, V726A %10,5, M680I %10,5 oranında gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da AAA'lı hastalarda M694V mutasyonu en sık görülen mutasyon olup, mutasyon sıklığı %41-70 arasında değişmektedir (19,24,94). Çalışmamızda en az bir allelde bulunan mutasyon oranı İnal ve arkadaşlarının (94) çalışmasına göre yüksek bulunurken, M694V mutasyon oranı ise Topaloğlu ve arkadaşları (95) ile Türk AAA çalışma grubunun (19) tespit ettiği oran ile benzerdi. Çalışmamızda R202Q mutasyonu %46,4'lük oran ile ikinci, M680I mutasyonu %16,9 ile üçüncü, E148Q mutasyonu ise %15,5 ile dördüncü sıklıkta görülen mutasyonlardı (Tablo 23). M694I, F479L, K695R mutasyonları ise bazı popülasyonların aksine çalışmamızda bulunmadı. Çalışmamızda homozigot mutasyonların oranı %44,2

bulunurken, homozigot mutasyonların içinde M694V homozigotluğu ise %55,3'dü. Vakalarımızın birinde genetik incelemede herhangi bir mutasyon gösterilememişti. Dört hastada ise mutasyon sonuçlarına ulaşılammıştı. Genetik mutasyonlara ait verilerimiz, tanının genetik mutasyonlardan çok klinik bulgularla koyulduğunu göstermektedir. Çalışmamızda AAA tanısı, Yalçinkaya ve Tel-Hashomer kriterlerine göre tedaviden yarar görmeleri ve klinik bulguların uyumluluğu ile koyulmuştur. Genetik mutasyonlar sadece tanıyı destekleyici kriter olarak kullanılmıştır.

**Tablo 23:** Türkiye'den yapılan farklı çalışmalarda MEFV mutasyonlarının dağılımının gösterilmesi

Referanslar	M964V (%)	E148Q (%)	M680I (%)	V726A (%)	Hasta (n)	Bölge
Özdemir ve ark. (58)	1017 (15,2)	476 (7,1)	354 (5,3)	267 (4)	3340	Orta Anadolu
Akar ve ark. (23)	200 (43,5)	3 (0,7)	55 (12)	51 (12)	230	Orta Anadolu
Yalçinkaya ve ark. (45)	173 (51,8)	-	53 (15,9)	48 (14,4)	167	Orta anadolu
İnal ve ark. (94)	114 (46)	9 (3,6)	17 (6,9)	16 (6,5)	124	Akdeniz
Canpolat ve ark. (5)	22 (57,8)	-	4 (10,5)	4 (10,5)	38	Ankara
Türk AAA çalışma grubu (19)	1121 (51,4)	-	313 (%14,4)	188 (%8,6)	2180	Orta ve Batı Türkiye
Çalışmamızda	38 (53,5)	11 (15,5)	12 (16,9)	7 (9,9)	71	Denizli

Ailesel Akdeniz Ateşi'ne özgü genetik mutasyonlar bulunduktan sonra genotip-fenotip ilişkisi olup olmadığına dair araştırmalar yapılmıştır. Bazı çalışmalarda, M694V mutasyonlu hastalarda klinik bulguların daha erken yaşta ortaya çıktığı, kliniğin ağır seyrettiği, erizipel benzeri eritem ve artrit sıklığının arttığı, kolşisine yanıtın az olduğu

ve amiloidoz sıklığının arttığı gösterilmiştir (19,92). Bunların aksine Yalçınkaya ve arkadaşları ise (45) MEFV mutasyonları ile klinik bulgular ve amiloidoz arasında ilişki gösterememişlerdir. Çalışmamızda hastalarımızın demografik özellikleri değerlendirildiğinde; M694V mutasyonu saptanan hastalarda hastalık ciddiyet skorunun ve laboratuvar parametrelerinden CRP ve sedimentasyon değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu veriler doğrultusunda M694V mutasyonu saptanan hastalarımızda kliniğin daha ağır olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Ancak klinik bulguların tek belirleyicisinin MEFV mutasyonlarının olmadığı, çevresel ve diğer genetik faktörlerin de kliniği etkilediği bilinmektedir. Hastalarımızda amiloidoz ve kolşisin direnci olmaması nedeni ile bu özelliklerin mutasyonlarla ilişkisi değerlendirilemedi.

Ateş, her AAA atağına eşlik etmeyeceği gibi, atak sırasındaki tek bulgu olarak da karşımıza çıkabilir (44). Yahudiler, Araplar ve Ermeniler’de yapılan çalışmalarda ateş sıklığı %100 olarak tespit edilmiştir (20-22). Türk popülasyonda yapılan çalışmalarda ise ateş sıklığı %85 ile %97,9 arasında bildirilmektedir (5,19,23,94-97). Karın ağrısı da AAA’da en sık görülen semptomlardan birisidir. Karın ağrısı, klinik tablo ve laboratuvar bulguları ile akut batın ile karışabilmektedir. Karın ağrısı nedeni ile hastaneye başvuran olgular arasında apendektomi uygulanan olgu sayısı az değildir. Türk AAA çalışma grubu karın ağrısını %93,7, apendektomi uygulanan hasta oranını ise %19 olarak tespit etmişlerdir (19). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda en sık görülen klinik bulgu %89,3 ile karın ağrısı iken, ikinci sıklıkta %80 ile ateşti. Karın ağrısı nedeniyle apendektomi uygulanan hasta oranı ise %8 olarak bulundu. Türk AAA çalışma grubuna göre çalışmamızda apendektomi oranının düşük olmasının nedeni, hastalara daha erken yaşta tanı koyulması ve buna bağlı olarak karın ağrısı sebebinin Ailesel Akdeniz Ateşi atağı olduğunun bilinmesi olabilir. İyi bir anamnez ile AAA tanısının koyulması kolaylaşabilir ve apendektomi oranı azalabilir.

Artrit sıklığı çalışmalarda %40-70 arasında değişmektedir (2,19,45). Artrit, semptomların başlangıcı ve klinik seyri ile oldukça değişkendir. En sık görülen formu kısa süreli, hasarsız, kendiliğinden iyileşen, sıklıkla alt ekstremitelere büyük eklemlerini tutan monoartrit şeklindedir. Türk AAA çalışma grubu (19) artrit sıklığını, %47,4,

Yalçinkaya ve arkadaşları ise (45) %61,1 olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak artrit oranı %64 idi. AAA'da göğüs ağrısı, perikard ya da plevra tutulumuna bağlı olarak görülebilmektedir. Plöreziye bağlı göğüs ağrısı sıklığı %25-80, perikardite bağlı göğüs ağrısı sıklığı ise %0,5 olarak belirtilmiştir (33,36). Çalışmamızda göğüs ağrısı sıklığı %22,7 olarak bulundu.

Ailede AAA öyküsünü, Türk AAA çalışma grubu (19) %34 oranında, Yalçinkaya ve arkadaşları (45) %38,9 oranında saptamışlardır. Çalışmamızda bu oran %53,3 olarak bulundu.

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde infliksimaba kadar uzanan tedavi seçenekleri olmasına rağmen en etkili tedavi yöntemi kolşisin'dir. Kolşisin, AAA hastalığında atak sıklığı ve şiddetini azaltmakta ve amiloidoz gelişimini önlemektedir. Çalışmalarda tedavi dozunun minimum 0,5 mg/gün ile maksimum 2 mg/gün arasında olduğu belirtilmiştir (7,19,53,92,98). Dozun 2 mg/gün üzerinde olmasına rağmen etkisiz olduğu durumlarda kolşisin direncinden bahsedilmektedir (12,46). Hastalarımızda kolşisin dozu literatürle uyumlu olarak ortalama 0,8 mg/gün olarak saptandı. Özdemir ve arkadaşları (58), kolşisin ile tedavi öncesi atak sayısını  $16 \pm 8,9$ /yıl ve tedavi sonrası ise  $2,7 \pm 3,3$ /yıl olarak saptamışlardır. Çalışmamızda Özdemir ve arkadaşlarının (58) bulgularına benzer olarak tedavi öncesi atak sayısı  $22,1 \pm 15,4$ /yıl ve tedavi sonrası  $3,9 \pm 5,5$ /yıl idi. Sonuçlarımız, kolşisinin atak sıklığını azaltmakta etkili bir tedavi olduğunu desteklemektedir.

Ailesel Akdeniz Ateş'li hastalarda en sık ölüm nedeni, böbreklerde biriken AA tipi amiloidoz sonucu meydana gelen böbrek yetersizliğidir. Böbrekler dışında çok nadir de olsa kalp, karaciğer, barsaklar, tiroid bezi gibi diğer organlarda da AA tipi amiloid birikimi olabilmektedir. Kalpte amiloidoz varlığında; restriktif kardiyomiyopati, konjestif kalp yetersizliği oluşabilmekte, elektrokardiyografide özgün olmayan değişiklikler gözlenebilmektedir (33). Amiloidoz gelişme oranı Türkler'de yapılan bir çalışmada (19) %12,9 iken, başka bir çalışmada (97) %40 olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın hiçbirinde amiloidoz yoktu. Amiloidoz gibi ciddi bir

komplifikasyonla karşılaşmama nedenimiz; hastalarımızda tanıda gecikme ve hastalık süresinin kısa olmasıdır. Dolayısıyla erken tanı ve kolşisin tedavisi ile amiloidoz gelişimi önlenebilmektedir.

AAA'lı hastalarda, poliarteritis nodoza ve Henoch-Schönlein purpurası gibi vaskülitler de görülebilmektedir. Vaskülit patogenezi net olarak açıklanamamakla birlikte dolaşımdaki immun komplekslerin sorumlu olduğu düşünölmektedir. AAA'lı hastalarda % 1 oranında poliarteritis nodosa ve %7 oranında Henoch-Schönlein purpurası bildirilmiştir (38,39). Çalışmamızda poliarteritis nodosa yoktu. Bir hastamızın öyküsünde ise daha önce geçirilmiş Henoch-Schönlein purpurası mevcuttu. Vaskülit tablosu ile Ailesel Akdeniz Ateşi atağı klinik ve laboratuvar bulguları yönünden benzerlik göstermesi nedeniyle ayırıcı tanıda vaskülitler de düşünölmelidir.

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde akut atak sırasında CRP, sedimentasyon ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarında yükseklik olduğu bilinmektedir (1). C-reaktif proteinin, uyarımı takiben 4-6 saat içerisinde sentezi başlamakta ve enflamasyonun azalmasıyla birlikte CRP değeri de azalmaktadır (99). Sedimentasyon, enflamasyon başlangıcından 24 saat sonra yükselmeye başlamakta, enfeksiyon gerilerken CRP ve beyaz küre yanıtına göre daha geç düzelmektedir (99). Çalışmamızda akut faz yanıtı olarak tüm olguların beyaz küre sayısı, CRP, sedimentasyon ve fibrinojen değerleri incelendi. Sedimentasyon değerlerinin, ataksız dönemde olan AAA'lı hastalarımızda kontrol grubuna göre belirgin düzeyde yüksek olduğu saptandı. CRP, fibrinojen ve beyaz küre değerleri ise kontrol grubu ile benzer bulundu. Ataksız dönemdeki AAA hastalarımızda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde sedimentasyon yüksekliği saptadığımız halde, CRP düzeylerinde farklılık olmamasının nedeni; CRP'nin daha erken dönemde yükselip sedimentasyona göre daha erken dönemde düşöşe geçmesi olabilir. Yapılan çalışmalarda çalışmamıza benzer olarak AAA'lı hastalarda atak döneminde dahi beyaz küre sayısı kontrol grubuna göre farklı bulunmamış ve atak tanısında lökositozun diğer akut faz reaktanları kadar değerli olmadığı sonucuna varılmıştır (99,100). AAA'lı hastalarda kontrol grubuna göre ataksız dönemlerde de akut faz reaktanlarının yüksek saptanması enflamasyonun devam

ettiğini gösteren önemli bir veridir (1,19,45,100). Çalışmamızda, ataksız dönemde saptadığımız sedimentasyon yüksekliği de Ailesel Akdeniz Ateşi'nde asemptomatik dönemde bile enflamasyonun devam ettiğini desteklemektedir.

Kronik enflamatuvar hastalıklarda endotel disfonksiyonuna sekonder kalp tutulumları bildirilmiştir (51). Ailesel Akdeniz Ateşi'nde pirin proteinindeki mutasyon sonucu apoptoz gerçekleşmemekte, enflamasyon baskılanamamakta ve kronik enflamasyona bağlı endotel disfonksiyon gelişebilmektedir. AAA'lı hastalarda atak dönemi dışında bile enflamasyon devam etmektedir. Bu nedenle bu hastalar kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadırlar (1,51). Langevitz ve arkadaşları (55); kolşisin ile tedavi edilen AAA'lı hastalar ile normal bireylerin iskemik kalp hastalığına yakalanma oranının benzer olduğunu bulmuşlar ve düzenli kolşisin kullanımının hastaları iskemik kalp hastalığı gelişiminden koruyabileceği sonucuna varmışlardır. AAA'lı hastaların erken iskemik kalp hastalığı açısından risk altında olduklarını ve bu nedenle erken ateroskleroz gelişiminin bir belirteci olan karotis intima-media kalınlığı ve CRP seviyeleri ile daha sıkı takip edilmeleri gerektiğini düşünmüşlerdir (55).

Avrupa Ateroskleroz Cemiyeti, fibrinojenin ateroskleroz ve miyokard enfarktüsü (MI) gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir (101). Demiralp ve arkadaşları (102), fibrinojenin koroner arter hastalığı patogenezinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermişlerdir. Fibrinojen yüksekliğinin; plazma viskozitesinde, trombosit agregasyonunda, fibrin oluşumunda artışa neden olabileceği, hatta aterosklerotik plak oluşumunda rol oynayabileceğini göstermişlerdir (102). Çalışmamızda AAA'lı grupta fibrinojen değeri kontrol grubu ile benzerdi. Ancak, hastalarımızın koroner arter hastalığı için risk taşımaları nedeniyle ilerleyen dönemlerde bu açıdan yakın takip edilmeleri gerektiğini düşünmekteyiz.

Çeşitli çalışmalarda, perikardiyal efüzyon, aritmi, P dispersiyonu ve QT dispersiyonunda artma, ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma,

koroner mikrovasküler fonksiyonlarda bozulma, kalp hızı değişkenliğinde azalma, arteriyel sertlik artışı raporlanmıştır (5-7, 52,53,103). Ancak Ailesel Akdeniz Ateş'li çocuklarda kardiyak etkilenmelere ait az sayıda çalışma mevcuttur (8,58,103). Literatürde AAA'lı çocuklarda kalp hızı değişkenliği ve aortik elastisiteyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, AAA'lı çocuklarda olası kardiyak etkilenmeyi elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve Holter elektrokardiyografi ile global olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Minimum QT intervali erken repolarizasyonu, maksimum QT intervali geç repolarizasyonu gösterir. QT dispersiyonu, maksimum QT intervali ile minimum QT intervali arasındaki fark olarak tanımlanır (68). QT dispersiyonunda uzama, ventrikül inhomojenitesini göstermektedir. Uzamış QT dispersiyonu, sublinik ateroskleroz ve miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı, ventriküler hipertrofi, konjestif kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomyopati, uzun QT sendromu gibi çeşitli kalp hastalıklarında görülmektedir (51,68,69). Ventriküler repolarizasyondaki inhomojeniteye, endotelial disfonksiyon ve sublinik ateroskleroz neden olabilmektedir (51,69). Bu nedenle AAA'da da ventriküler repolarizasyon parametrelerinin uzayacağı düşünülebilir. Erişkinlerde bu konu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma varken (5,53,54,104-107); AAA'lı çocuklarda yapılmış sadece bir çalışma bulunmaktadır (103).

Ailesel Akdeniz Ateş'li erişkinlerde QT parametrelerini değerlendirmek için yapılan çalışmaların ikisinde QT dispersiyonunda uzama saptanırken; diğer çalışmalarda QT dispersiyonu kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Akçay ve arkadaşları, 2009 yılında (54) 50 AAA'lı erişkinde QT dispersiyonu, QTc dispersiyonu ve transmural repolarizasyon dispersiyonunu kontrol grubuna göre daha uzun bulmuşlardır. Topal ve arkadaşları (104), 2011 yılında 38 hastada ventriküler repolarizasyon parametrelerini kontrol grubu ile benzer bulmuşlardır. Nussinovitch ve arkadaşları ise (53); 2010 yılında 32 AAA'lı erişkinde, ortalama QT dispersiyonu ve ortalama QTc dispersiyonu açısından farklılık saptamamışlardır. Nussinovitch ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı başka bir çalışmada da (105) kolşisine yanıt veren ve vermeyen 53'er hasta karşılaştırılmış,

ventriküler repolarizasyon parametrelerinde farklılık bulmamışlardır. Nussinovitch ve arkadaşları 2011 ve 2012 yılında amiloidozlu hastalarda yaptıkları çalışmada (106, 107), QT parametrelerini kontrol grubu ile benzer bulmuşlardır. Canpolat ve arkadaşları ise (5), 2012 yılında 38 AAA'lı erişkinde QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonunu yüksek saptamışlar; ortalama 9,8 yıl olan hastalık süresi ile QTc dispersiyonu arasında, QTc dispersiyonu ile CRP ve sedimentasyon arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (5).

AAA'lı çocuklarda QT parametrelerini değerlendirmek amacıyla yapılan tek çalışma 2011 yılında Koca ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (103). Koca ve arkadaşları (103), yaş ortalaması 10,7 olan 69 AAA'lı çocukta hem elektrokardiyografi ile ventriküler repolarizasyon parametrelerini, hem de konvansiyonel ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. QT dispersiyon parametrelerini kontrol grubu ile benzer bulmuşlardır. Çalışmamızda da manuel olarak hesaplanan QT dispersiyon parametreleri AAA'lı çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha uzun olmasına rağmen farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar arasında QT dispersiyon parametrelerinde farklılık saptamamızın nedeni; hasta yaşı ortalamasının küçük, hastalık süresinin kısa ve tanıda gecikme süresinin kısa olmasına bağlı olabilir.

AAA'lı hastalarda ventriküllerde diyastolik disfonksiyon varlığı birçok çalışmada gösterilmiştir (5-8,45,95). Diyastolik disfonksiyon patofizyolojisindeki birinci mekanizma dolaşımda artmış olan sitokinlerdir. Bu sitokinler, endotelyel disfonksiyona neden olarak arteriyel vaskülitteyi etkilemekte ve ataksız dönemde de yüksek kalmaya devam etmektedirler. Diyastolik disfonksiyona neden olan diğer mekanizmalar ise, nitrik oksid azalması ve aterosklerozdur (43). Sonuç olarak ventriküler diyastolik disfonksiyon için altta yatan mekanizma subklinik, kronik, devam eden bir enflamasyondur (5-8,105,108). Günümüzde diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için birçok ekokardiyografik parametre kullanılmaktadır. Günlük pratikte sıklıkla konvansiyonel Doppler ekokardiyografi parametrelerinden yararlanılmaktadır. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi parametreleri ile elde edilen mitral ve triküspit akım velositeleri kalp



hızı, preload ve afterload gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin preload ve afterloadtan etkilenmemesi nedeniyle doku Doppler ekokardiyografi diyastolik fonksiyonları değerlendirmede önemli bir yere sahiptir (73,75,77). Ekokardiyografi ile değerlendirilen diyastolik fonksiyon parametreleri; izovolemik relaksasyon zamanı, deselerasyon zamanı, maksimum E dalga velositesi, maksimum A dalga velositesi ve E/A oranıdır. Diyastolik disfonksiyon varlığında izovolemik relaksasyon zamanı ve deselerasyon zamanı uzamakta, maksimum E dalga velositesi ve E/A oranı azalmaktadır, maksimum A dalga velositesi ise artmaktadır (77).

Ailesel Akdeniz Ateş'li erişkin hastalarda ventrikül fonksiyonlarını konvansiyonel ekokardiyografi ile değerlendiren birçok çalışma olmasına rağmen (5,61,56-58,104,108,109), doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendiren sadece beş çalışma bulunmaktadır (5,56,57,108,109). AAA'lı çocuklarda ise doku Doppler ekokardiyografi ile ventrikül fonksiyonlarının değerlendirildiği sadece iki çalışma mevcuttur (8,58).

Ailesel Akdeniz Ateş'li erişkin hastalarda konvansiyonel ekokardiyografi ile yapılan çalışmalarda; Topal ve arkadaşları QT parametrelerini değerlendirdikleri çalışmalarında (104), konvansiyonel ekokardiyografi ile de sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu değerlendirmişler ve AAA'lı hastalarda kontrol grubuna göre ejeksiyon fraksiyonunda kısalma olduğunu saptamışlardır. Canpolat ve arkadaşları 2012 yılında (5) AAA'lı hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çaplarını kontrol grubu ile benzer bulmuşlardır. Ardıç ve arkadaşları ise (61), 38 AAA'lı erişkin hastada konvansiyonel ekokardiyografik olarak değerlendirdikleri sol ventrikül fonksiyonlarını kontrol grubu ile benzer saptamışlardır. Akçay ve arkadaşları da (54), 50 AAA'lı erişkinde M-mode ekokardiyografiye ek olarak standart Doppler ekokardiyografi ile de sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının her iki grupta benzer olduğunu göstermişlerdir.

Erişkin AAA'lı hastalarda ventrikül fonksiyonlarını doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendiren beş çalışmanın ikisinde sadece sol ventrikül fonksiyonları bakılırken; diğer üçünde hem sağ, hem de sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilmiştir. Çalışkan ve arkadaşları 2007 yılında (5); konvansiyonel ekokardiyografiye ek olarak doku Doppler ekokardiyografi ile AAA'lı hastaların sadece sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. Konvansiyonel ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını her iki grupta benzer bulmuşlardır. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında ise; mitral kapak maksimum E dalga velositesi ve izovolemik relaksasyon zamanını kontrol grubu ile benzer bulmalarına rağmen, AAA'lı grupta mitral kapak maksimum A dalga velositesini artmış ve deselerasyon zamanını uzamış, E/A oranını ise azalmış olarak saptamışlardır. Doku Doppler ekokardiyografi ile de  $E_{dm}$  ve  $E_{dm}/A_{dm}$  oranı benzer olmasına rağmen, mitral kapak maksimum A dalga velositesinde artma ve  $IVRT_{dm}$  uzama olduğunu bulmuşlardır. Sistolik fonksiyonlar korunurken, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun varlığını hem Doppler hem de doku Doppler ekokardiyografi ile göstermişlerdir.

Kalkan ve arkadaşları da yine sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir (109). Çalışkan ve arkadaşlarının çalışmalarından (5) farklı olarak "*strain*" ,"*strain*" oranları ve miyokardiyal performans indeksine de bakmışlardır. Konvansiyonel ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonlarını kontrol grubu ile benzer bulurlarken; sol atriyum çapını AAA'lı hastalarda artmış olarak saptamışlardır. Mitral kapak maksimum A dalga velositesi, E/A oranı, izovolemik relaksasyon zamanı ve deselerasyon zamanı kontrol grubu ile benzer bulunurken, AAA'lı grupta mitral kapak maksimum E dalga velositesinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Doku Doppler ekokardiyografi ile bakılan sol ventrikül sistolik, erken ve geç diyastolik dalga velositeleri ile  $E_{dm}/A_{dm}$  oranı ve sol ventrikül miyokard performans indeksinde farklılık saptamamışlardır.

Tavil ve arkadaşları 2008'de 30 kişilik AAA'lı grupta hem sağ, hem de sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmişler (108), konvansiyonel ekokardiyografi ile sağ

ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında farklılık saptamamışlardır. Konvansiyonel ekokardiyografi ile mitral kapak maksimum A ve E dalga velositelerini, E/A oranını ve deselerasyon zamanını; triküspit kapak maksimum A ve E dalga velositeleri ile E/A oranını kontrol grubu ile benzer olarak bulmuşlardır. Sol ventrikül izovolemik relaksasyon zamanını ise AAA'lı grupta uzamış olarak saptamışlardır. Doku Doppler ekokardiyografi ile her iki ventrikül sistolik dalga velositeleri ile sağ ventrikül erken ve geç diyastolik dalga velositeleri,  $E_{dt}/A_{dt}$  oranında farklılık bulmamışlardır. AAA'lı grupta sol ventrikül erken diyastolik dalga velositesini ve  $E_{dm}/A_{dm}$  oranını azalmış, geç diyastolik dalga velositesini artmış olarak saptamışlardır. Sağ ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları ile sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını normal bulmalarına rağmen, doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının da bozulduğunu göstermişlerdir.

Sarı ve arkadaşları (56), konvansiyonel ekokardiyografi ile 45 AAA'lı erişkinde sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarının kontrol grubu ile benzer olduğunu göstermişlerdir. Doku Doppler ekokardiyografi ile AAA'lı grupta  $E_{dm}$ ,  $S_{dm}$ ,  $E/E_{dm}$ ,  $S_{dt}$  değerlerini kontrol grubu ile benzer bulmalarına rağmen,  $A_{dm}$ ,  $A_{dt}$  değerlerini yüksek,  $E_{dm}/A_{dm}$  ve  $E_{dt}/A_{dt}$  oranını,  $E_{dt}$  değerini düşük olarak saptamışlardır. Standart ekokardiyografi ile ventrikül fonksiyonlarında bozulma saptamazlarken; doku Doppler ekokardiyografi ile AAA'lı grupta sağ ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu varlığını göstermişlerdir. Tavel ve arkadaşlarının çalışmasından (108) farklı olarak asendan aort elastisitesi ve katılığı da bu çalışmada değerlendirilmiştir.

Terekeci ve arkadaşları ise (57) AAA'lı 34 erkek hastayı hem akut atak sırasında, hem de ataksız dönemde doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirmişler ve doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinde farklılık saptamamışlardır.

Literatürde Ailesel Akdeniz Ateş'li çocuklarda ventrikül fonksiyonlarını ekokardiyografi ile değerlendiren sadece üç adet çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın birinde (103) sadece konvansiyonel ekokardiyografi kullanılırken, diğer ikisinde (8,58)

doku Doppler ekokardiyografi kullanılmıştır. Doku Doppler ekokardiyografi kullanılarak yapılan çalışmaların birinde sadece sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilmiş (8), son çalışmada ise (58), her iki ventrikül fonksiyonlarına da bakılmıştır. Koca ve arkadaşları (103); 2011 yılında QT parametrelerini değerlendirdikleri çalışmalarında sol ventrikül fonksiyonlarını konvansiyonel ekokardiyografi ile değerlendirmişlerdir. Ataksız dönemde yaş ortalaması 10,7 olan, 69 AAA'lı çocukta M-mod ekokardiyografi ile bakılan sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını kontrol grubu ile benzer bulmuşlardır. Mitral kapak maksimum E dalga velositesi, maksimum A dalga velositesi, E/A oranı, deselerasyon zamanı ve relaksasyon zamanında ise farklılık saptamamışlardır.

Baysal ve arkadaşları (8), 2009 yılında yaş ortalaması 10 olan, 29 AAA'lı hastanın sol ventrikül fonksiyonlarını Koca ve arkadaşlarının çalışmasından (103) farklı olarak doku Doppler ekokardiyografi ile de değerlendirmişler ve M-mod ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını kontrol grubu ile benzer bulmuşlardır. Standart Doppler ekokardiyografik verilerden mitral kapak maksimum E velositesi normal bulunurken, maksimum A dalga velositesinin arttığını, E/A oranının ise azaldığını göstermişlerdir. Doku Doppler ekokardiyografik değerlendirmede, sol ventrikül erken diyastolik dalga velositesi ve  $E_{dm}/A_{dm}$  oranını düşük, geç diyastolik dalga velositesini yüksek saptamışlar; sistolik dalga velositesi, izovolemik kontraksiyon zamanı ve izovolemik relaksasyon zamanını kontrol grubu ile benzer bulmuşlardır. Standart Doppler ekokardiyografi ile maksimum E dalga velositesinin normal olduğunu saptarlarken, Doku Doppler ile azaldığını göstermişlerdir. AAA'lı çocuklarda sistolik fonksiyonlar korunurken, diyastolik fonksiyonların etkilendiğini ve bu etkilenmenin doku Doppler ekokardiyografi ile daha belirgin olduğunu göstermişlerdir.

Özdemir ve arkadaşları'nın 2012 yılında ortalama yaşları 11,8 olan homozigot mutasyonlu 25 AAA'lı çocukta yaptıkları çalışmada (58); hem sağ, hem de sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. M-mode ekokardiyografi ile değerlendirdikleri ventrikül sistolik fonksiyonlarını kontrol grubu ile benzer bulmuşlardır. Standart

Doppler ekokardiyografik verilerden mitral kapak maksimum A ve E dalga velositeleri, E/A oranı, deselerasyon zamanı, miyokard performans indeksi, triküspit kapak maksimum E dalga velositesi ve E/A oranında kontrol grubu ile farklılık saptamamışlardır. Doku Doppler ekokardiyografi ile ise; sol ventrikül erken ve geç diyastolik dalga velositeleri, deselerasyon zamanı, relaksasyon zamanı ve  $E_{dm}/A_{dm}$  oranında, sağ ventrikül erken ve geç diyastolik dalga velositeleri ile relaksasyon zamanında farklılık saptamazlarken,  $E_{dt}/A_{dt}$  oranında da AAA'lı çocuklarda azalma olduğunu bulmuşlardır. Standart M-mod ve Doppler ekokardiyografi ile hem sol, hem de sağ ventrikülde sistolik ve diyastolik fonksiyonların korunduğunu; doku Doppler ekokardiyografi ile ise sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma olmamasına rağmen, sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonun varlığını saptamışlardır. Sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonunun, sağ ventrikülün nonkansantrik kasılması ve kompleks yapıya sahip olması nedeni ile daha önemli olabileceğini düşünmüşlerdir.

Çalışmamızda, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak doku Doppler ekokardiyografi ile hem sol ventrikül, hem sağ ventrikül, hem de interventriküler septumda değerlendirme yaptık. Konvansiyonel ekokardiyografi ile baktığımız sağ ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının kontrol grubu ile benzer olduğunu bulduk. Standart Doppler ekokardiyografi ile; Ailesel Akdeniz Ateş'li çocuklarda mitral kapak maksimum E dalga velositesini, mitral E/A oranını ve triküspit E/A oranını düşük; mitral ve triküspit kapak maksimum A dalga velositelerini ise yüksek olarak saptadık. Doku Doppler ekokardiyografi ile ise; AAA'lı çocuklarda sol ventrikül sistolik ve erken diyastolik dalga velositeleri ile  $E_{dm}/A_{dm}$  oranını, sağ ventrikül sistolik ve erken diyastolik dalga velositeleri ile  $E_{dt}/A_{dt}$  oranını ve interventriküler septum erken diyastolik dalga velositesi ile  $E_{IVS}/A_{IVS}$  oranını azalmış; sol ventrikül, sağ ventrikül ve interventriküler septum geç diyastolik dalga velositelerini artmış olarak saptadık. Bulgularımız konvansiyonel ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonların korunmasına rağmen, diyastolik fonksiyonlarda bozulmanın olduğunu; ancak doku Doppler ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyon parametrelerindeki etkilenmenin daha fazla olduğunu ve ek olarak sistolik fonksiyonlarda da bozulmanın varlığını göstermektedir. Konvansiyonel

ekokardiyografi ile saptanamayan bozukluklar; doku Doppler ekokardiyografi ile saptanabildiğinden doku Doppler ekokardiyografinin, konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmeye göre global ve bölgesel ventrikül fonksiyonlarını daha iyi tanımlayabildiği düşünülmektedir. Bu nedenle kardiyak fonksiyonların standart ekokardiyografik değerlendirmenin yanında doku Doppler ekokardiyografi ile de değerlendirilmesi, kardiyovasküler tutulumun erken tanı ve tedavisi açısından oldukça önemlidir.

Miyokardiyal performans indeksi girişimsel olmayan, miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonunu yansıtan, kalbin yapısal-fizyolojik değişkenlerinden, ard yükten ve kalp hızından etkilenmeyen, kolay uygulanabilen tanısal bir yöntemdir (78). Erişkin AAA'lı grupta yapılan bir çalışmada MPI değerleri normal saptanmıştır (109). Çocuklarda da Özdemir ve arkadaşlarının ventrikül fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında (58), konvansiyonel ekokardiyografi ile sol ventrikülde miyokard performans indeksi bakılmış ve normal olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda hem konvansiyonel, hem de doku Doppler ekokardiyografi ile hesaplanan sağ ve sol ventrikül miyokard performans indeksleri Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasına (58) benzer olarak her iki grup arasında benzer saptandı.

Artmış aortik sertliğin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (79-82). Otoimmün hastalıklarda enflamasyon ve hastalıkla ilişkili faktörler aortik hasara neden olabilmektedirler. Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve Behçet hastalığında aortik sertlik parametrelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (83,110). AAA da otoimmün hastalık olduğundan aortik sertlik parametrelerinin artabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla AAA'lı erişkinlerde yapılan toplam üç çalışmada aortik sertlik değerlendirilmiştir (56,59,108). Çalışmalardan ikisinde aortik sertlikte artış olduğu (59,108), bir çalışmada ise kontrol grubu ile arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir (56).

Tavil ve arkadaşları 2008 yılında (108), 31 AAA'lı erişkinde asendan aortada aortik "strain" ve "distensibility" değerlerinin düştüğünü göstermişlerdir. Yıldız ve arkadaşları (59), nabız dalga hızını ölçerek aortik sertliği değerlendirmişler ve AAA'lı grupta aortik "strain" ve "distensibility" değerlerinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Sarı ve arkadaşları ise AAA'lı hastalarda ventrikül fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında aortik katılık indekslerini de incelemişlerdir (56). Tavil ve arkadaşlarının çalışmasından (108) farklı olarak asendan aortanın sertlik parametrelerinde farklılık olmadığını göstermişlerdir. Farklılık olmamasının nedenini ise hasta yaş grubunun Tavil ve arkadaşlarının çalışmasına (108) göre nisbeten daha genç olması ile ilişkilendirmişlerdir.

Literatürde çocuklarda aortik katılık indekslerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda aortik katılık indeksleri diğer çalışmalardan farklı olarak abdominal aortadan değerlendirildi. AAA'lı hastalarda aortik sistolik ve diyastolik çaplarda farklılık olmamasına rağmen; aortik gerginlik ve "distensibility" değerlerini azalmış; Ep, Ep\* ve aortik katılığı ise artmış olarak saptadık. Abdominal aortun sistolik ve diyastolik çapları değişmemesine rağmen, aortik katılık indekslerinde artış olması; AAA'lı hastalarda subklinik düzeyde etkilenmelerin varlığını işaret edebilir.

Aortik katılık indekslerini etkileyebilen faktörler arasında artan yaş, sigara kullanımı, obezite, hipertansiyon, ateroskleroz ve hiperlipidemi olmasına rağmen; çalışmamızda HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri her iki grupta benzerdi. Sigara içen, obezitesi ve hipertansiyonu olan hastamız yoktu. Ateroskleroz ile ilişkilendirilen fibrinojen değerleri her iki grupta benzerdi. Rutin klinik ve ekokardiyografik incelemede normal olarak değerlendirilen Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında, ileri tetkik yapılması halinde aort elastikiyetinde bozulma saptanabilmektedir. Ekokardiyografi ile kolaylıkla değerlendirilebilen aort sertliğine ait parametrelerin rutin ekokardiyografik incelemeye eklenmesi ile bu hastalarda kardiyovasküler tutulumuna ait belirteçler daha erken dönemde gösterilebilir.

Kalp hızı değişkenliği, otonom sinir sistemi ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişkiyi kantitatif olarak değerlendiren ve dolayısıyla otonomik disfonksiyonun erken dönemde saptanmasında kullanılabilen pratik, kolay uygulanabilir ve noninvazif bir metoddur. Kalp hızı değişkenliğindeki azalmanın artmış mortalite ile ilişkili olduğu ve ani ölüm için risk oluşturduğu bilindiğinden çeşitli hastalıklarda kalp hızı değişkenliği değerlendirilmiştir. Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi otoimmün romatolojik hastalıklarda kalp hızı değişkenliğinde bozulma olduğu gösterilmiştir (84,85). Literatürde kalp hızı değişkenliği ile ilgili AAA'lı erişkin hastalarda yapılmış üç çalışma bulunurken (5,62,111), çocuklarda yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Canpolat ve arkadaşları 2012 yılında ventrikül fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, kalp hızı değişkenliği parametrelerine de bakmışlardır (5). AAA'lı hastalarda zaman bağımlı parametrelerden SDNN, RMSSD, SDANN, pNN50 ile frekans bağımlı parametrelerden HF'yi anlamlı olarak azalmış; LF ve LF/HF oranını ise artmış olarak saptamışlardır. Semptomsuz olmalarına rağmen AAA'lı hastalarda kardiyak otonom tonisitenin etkilendiğini göstermişlerdir.

Nussinovitch ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmalarında ise (62), zaman bağımlı parametrelerden; maksimum kalp hızı, minimum kalp hızı, ortalama RR zamanı, SDNN, RMSSD, NN50 ve pNN50 değerleri ile frekans bağımlı parametrelerden; VLF, HF, LF, LF/HF oranını kontrol grubu ile benzer olarak bulmuşlardır. Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin güvenilirliği kayıt süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır (84). Nussinovitch ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmanın, kayıt sürelerinin kısa olması nedeniyle güvenilirliği sınırlıdır.

Nussinovitch ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları başka bir çalışmada (111), 10 erken evre amiloidoz, 10 ileri evre amiloidoz, 20 amiloidoz saptanmayan AAA hastası ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Erken evre amiloidozlu erişkin hastalarda



SDNN indeksini amiloidoz saptanmayan AAA'lı hastalara göre azalmış; ileri evre amiloidozlu hastalarda LF, SDNN, RMSSD, PNN50 değerlerini amiloidoz saptanmayan AAA'lı hastalara göre azalmış olarak göstermişlerdir. Amiloidoz saptanmayan hastalar ile kontrol grubu arasında farklılık olmadığını saptamışlardır. En önemli komplikasyon olan amiloidozun otonomik sinir sistemini bozduğunu ve ileri evre amiloidoz ile kalp hızı değişkenliği arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda 24 saatlik ritim Holter kayıtlarından elde edilen kalp hızı değişkenliği parametreleri incelendi. Zaman bağımlı parametrelerden SDNN indeksi, RMSSD ve pNN50 değerleri AAA'lı grupta belirgin düşük saptandı. Frekans bağımlı parametrelerin fizyolojik yansıması bilinmediğinden ve %95 oranında zaman bağımlı parametreler ile korelasyon gösterdiğinden çalışmamızda frekans bağımlı parametreler kullanılmadı. Çalışmamız kalp hızı değişkenliği açısından AAA'lı çocuklarda yapılan ilk çalışma olması nedeni ile önemlidir. Sonuçlarımız, AAA'lı çocuklarda semptom olmadan da kardiyak otonom tonisitenin etkilenebileceğini işaret etmektedir. AAA'lı hastalara belirli aralıklarla ritim Holter cihazı takılarak kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi, erken dönemdeki etkilenmelerin belirlenmesinde faydalı olacaktır.

M694V mutasyonunun diğer mutasyonlara göre kliniği daha çok etkilediği bilinmektedir (44,45). Bu nedenle çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak M694V saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldı. M694V mutasyonu saptanan hastalarda hastalık ciddiyet skoru ile CRP ve sedimentasyon değerleri daha yüksek olmasına rağmen; QT parametreleri, konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi parametreleri, aortik gerginlik ve Holter elektrokardiyografi bulguları açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak; Ailesel Akdeniz Ateş'li hastalar kardiyovasküler sistem komplikasyonları açısından risk altındadırlar. Doku Doppler ekokardiyografi; AAA'nın kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisini erken dönemde göstermede ve AAA'lı çocuklarda sol ventrikül, sağ ventrikül ve interventriküler septum diyastolik

fonksiyonlarındaki subklinik değişiklikleri değerlendirmede oldukça değerli bir yöntemdir. Bu nedenle AAA'lı çocuklarda kardiyak fonksiyonların standart ekokardiyografik değerlendirmenin yanında doku Doppler ekokardiyografi ile de değerlendirilmesi, kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerin erken tanı ve erken tedavisi açısından oldukça önemlidir. Ailesel Akdeniz Ateşı hastalarında kardiyak otonom tonisite tutulumu ve aortik sertlikte bozulma olabileceğinden bu hastalar bir bütün olarak ele alınmalı ve belirli aralıklarla aortik sertlik indeksleri ve 24 saatlik ritm Holter kayıtları ile de değerlendirilmelidir. AAA'lı çocuklarda kardiyovasküler tutulumu ait kanıtların daha erken ve net olarak gösterilebilmesi için; amiloidozlu hastaları da içeren daha geniş serilerde yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

Ailesel Akdeniz Ateşli çocuklarda ventrikül fonksiyonları, aortik katılık indeksleri ve kalp hızı değişkenliğine ait parametrelerin değerlendirildiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışmaya 75 Ailesel Akdeniz Ateş'li çocuk ile 50 sağlıklı çocuk alındı.
2. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı, arteriyel tansiyon, kalp hızı açısından farklılık saptanmadı.
3. Laboratuvar değerlerinden sedimentasyon AAA'lı grupta daha yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).
4. QT ve QTc dispersiyon parametreleri her iki grupta da benzerdi ( $p>0,05$ ).
5. Standart M-mode ekokardiyografi ile değerlendirilen sol ventrikül arka duvar (LVADd ve LVADs) ve interventriküler septum (İVSd ve İVSs) kalınlıkları ile sol ve sağ ventrikül kavitesi (LVd, LVs, RVd, RVs) her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ).
6. M-mode ölçümlerinden elde edilen veriler ile hesaplanan sol ventrikül kitlesi, (LVK) sol ventrikül kitle indeksi (LVKi) ve rölatif duvar kalınlığı (RDK) kontrol grubu ile benzerdi ( $p>0,05$ ).
7. Sağ ve sol ejeksiyon fraksiyonu ile fraksiyonel kısalma zamanı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).
8. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografik değerlendirmede;
  - a. AAA'lı grupta mitral kapak maksimum E dalga velositesi, mitral kapak E/A oranı düşük, mitral kapak maksimum A dalga velositesi yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). İzovolemik relaksasyon zamanı, deselerasyon zamanı ve miyokard performans indeksi her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ).
  - b. AAA'lı grupta triküspit kapak E/A oranı düşük ve triküspit kapak maksimum A dalga velositesi ise yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). İzovolemik relaksasyon zamanı, deselerasyon zamanı ve miyokard performans indeksi açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

9. Doku Doppler ekokardiyografik değerlendirmede;

- a. AAA'lı grupta sağ ventrikülde sistolik dalga velositesi ( $S_{dt}$ ), erken diyastolik dalga velositesi ( $E_{dt}$ ) ve  $E_{dt}/A_{dt}$  oranı belirgin düşük ( $p<0,05$ ); geç diyastolik dalga velositesi ( $A_{dt}$ ) belirgin yüksek, relaksasyon zamanı ( $IR_{dt}$ ) belirgin uzamış saptandı ( $p<0,05$ ). Deselerasyon zamanı ( $Dt_{dt}$ ) ve miyokard performans indeksi açısından farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).
- b. AAA'lı grupta interventriküler septumda erken diyastolik dalga velositesi ( $E_{divs}$ ),  $E_{divs}/A_{divs}$  oranı belirgin düşük, geç diyastolik dalga velositesi ( $A_{divs}$ ) belirgin yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Sistolik maksimum hız ( $S_{divs}$ ), relaksasyon zamanı ( $IR_{divs}$ ) ve deselerasyon zamanı ( $DT_{divs}$ ) her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ).
- c. AAA'lı grupta sol ventrikülde sistolik maksimum hız ( $S_{dm}$ ), erken diyastolik dalga velositesi ( $E_{dm}$ ),  $E_{dm}/A_{dm}$  oranı belirgin düşük ( $p<0,05$ ), geç diyastolik dalga velositesi ( $A_{dm}$ ) belirgin yüksek ( $p<0,001$ ) saptandı. Relaksasyon zamanı ( $IR_{dm}$ ), deselerasyon zamanı ( $DT_{dm}$ ) ve miyokard performans indeksi her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ).
- d. Standart doppler ekokardiyografi ile ölçülen mitral kapak maksimum E dalga velositesinin doku doppler ekokardiyografi ile ölçülen  $E_{dm}$ 'ye oranı ( $E/E_{dm}$ ) ve  $E_{divs}$ 'ye oranı her iki grupta benzerken ( $p>0,05$ );  $E_{dt}$ 'ye oranı AAA'lı grupta artmış olarak saptandı ( $p<0,05$ ).

10. Aortik katılık indeksleri parametrelerinden;

- a. Aortik sistolik ve diyastolik çaplar her iki grupta benzer bulundu ( $p>0,05$ ).
- b. AAA'lı grupta Aortik gerginlik, "*distensibility*" değerleri düşük,  $E_p$ ,  $E_p^*$ , katılık indeksleri ise belirgin yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).

11. AAA'lı grupta zaman bağımlı Holter EKG değerlerinden SDNN indeksi, RMSSD ve pNN50 değerleri daha düşük saptandı ( $p<0,05$ ).

12. M694V mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında;

- a. M694V mutasyonu saptanan hastalarda CRP ve sedimentasyon değerleri daha yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).

- b. QT ve QTc dispersiyonu parametreleri her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ).
- c. Konvansiyonel ekokardiyografik parametreler açısından farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- d. M-mode ölçümlerinden elde edilen veriler ile hesaplanan sol ventrikül kitlesi, (LVK) sol ventrikül kitle indeksi (LVKi) ve rölatif duvar kalınlığı (RDK) her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ).
- e. Sağ ve sol ejeksiyon fraksiyonu ile fraksiyonel kısalma zamanı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- f. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografik parametreler her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ).
- g. Doku Doppler ekokardiyografik değerlendirmelerde her iki grupta farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- h. Aortik sertlik parametreleri her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ).
- i. Zaman bağımlı Holter EKG değerleri açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı( $p>0,05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Cobankara V, Kiraz S. Ailesel Akdeniz Ateşi. Hacettepe Tıp Dergisi 2000;31:310–9.
2. Dinc A, Pay S, Turan M, Simsek I. Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men. Clin Exp Rheumatol 2010;18:292.
3. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever: clinical, molecular and advancements. The Journal of Medicine 2007;65(9):318-24.
4. Centola M, Wood G, Frucht DM. The gene for Familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. Blood 2000;95:3223-31.
5. Canpolat U, Dural M, Aytemir K, Akdoğan A, Kaya EB, Şahiner L. Evaluation of various cardiac autonomic indices in patients with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 2012;1(67):70–4.
6. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, Erdogan D, Unler GK, Ciftci O, et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. Atherosclerosis 2007;195:161–7.
7. Tavil Y, Ozturk MA, Ureten K, Fien N, Kaya MG, Cemri M, et al. Assessment of aortic wall stiffness in patients with Familial Mediterranean Fever. Joint Bone Spine 2008;75:280-5.
8. Baysal T, Peru H, Oran B, Sahin TK, Koksall Y, Karaaslan S. Left ventricular diastolic function evaluated with tissue Doppler imaging in children with familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol 2009;28:23–8.

9. Janeway TC, Mosenthal HO. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians* 1908;23:504–18.
10. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;23:1-21.
11. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *Arch Int Med* 1958;102(1):50-71.
12. Goldfinger SE. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302.
13. The French FMF Consortium. Candidate gene for familial Mediterranean fever. *Natur Genet* 1997;17:25-31.
14. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely the cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797-807.
15. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001;9:3-7.
16. Cakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, İmeryüz N, Uslu H, Benian Ö et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012; 32:895–908.
17. Özdoğan A. Zara Ailesel Akdeniz Ateşi Çalışma grubu. XI. Ulusal Romatoloji Kongresi 13–17 Ekim 2010, Antalya.

18. Cobankara V, Fidan G, Türk T, Zencir M, Colakoğlu M, Ozen S. The prevalence of Familial Mediterranean Fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:27–30.
19. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever in Turkey. Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine* 2005;84:1-11.
20. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the non- Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel *Am J Med Genet* 1995;55(3):311-4.
21. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34(2):168-72.
22. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996;155(7):540-4.
23. Akar N, Mısırlıoğlu M, Yalçınkaya F, Akar E, Çakar N, Tümer N, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Hum Mutation* 2000;15:118-9.
24. Ülgenalp A. DEGETAM'a yönlendirilen hastalardaki MEFV geni mutasyonlarının dağılımı. *DEÜ Tıp Fakültesi Derg* 2009;23(2):53-8.
25. Hayashi A, Suzuki T, Shimizi A, Yammamara Y. Periodic fever suppressed by reserpine. *Lancet* 1976;1:592-9.
26. Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA, El-Sobki NI, Fenech FF. Metaraminol provocative test: A specific diagnostic test for Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1984;24:656-62.



27. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluid from patients with Familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1984;311:287-90.
28. Aisen PS, Haines KA, Given W, Abramson SB, Pras M, Serhan C, et al. Circulating hydroxyl fatty acids in familial Mediterranean fever. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:1232-6.
29. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986;163:1433-50.
30. Aypar E, Özen S, Okur H, Kutluk T, Besbas N, Bakkaloglu A. Th1 polarization in Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003;30:2011-3.
31. Shohat M, Korenberg JR, Schwabe AD, Rotter JI. Hypothesis: Familial Mediterranean fever - a genetic disorder of the lipocortin family? *Am J Med Genet* 1989;34:163-7.
32. Stjernberg-Salmela S, Ranki A, Karenko L, Pettersson T. The genetic background of tumour necrosis factor receptor- associated periodic syndrome and other systemic autoinflammatory disorders. *Scand J Rheumatol* 2004;33:133-9.
33. Berkun Y, Eisenstein E, Ben-Chetrit E. FMF—clinical features, new treatments and the role of genetic modifiers: a critical digest of the 2010–2012 literature. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(72):90-5.
34. Gedalia A. Hereditary Periodic Fever Syndromes. In: Nelson E, Behrman E, et al (eds). *Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, WB Saunders Comp. 2008;855-60.
35. Örün E, Yalçınkaya F. Türk tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ve amiloidoz. *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi* 2003;12:1-7.

36. Tutar E, Imamoğlu A, Atalay S. Recurrent percarditis as a manifestation of Familial Mediterranean fever. *Circulation* 2000;101:71-2.
37. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşı ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41:9-17.
38. İlhan İ, Tınaztepe K, Tınaztepe B. Poliarteritis nodosa ve Ailevi Akdeniz Ateşı. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg* 1989;32:151-7.
39. Baskin E, Saatci U. Familial Mediterranean Fever. *Current Rheumatology Reviews* 2006;2:101-8.
40. Livneh A. Diagnostic and treatment concern in familial mediterranean fever. *Bailliere's Clinical Rheumatology Tel Hashomer İsrail* 2000;14(3):477-93.
41. Yalcınkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new of criteria fort he diagnosis of Familial Mediterranean Fever in childhood. *Rheumatology* 2009;48:395–8.
42. Başar O, Ozturk MA, Koklu S, Ayaz S, Yüksel O, Kiraz S, et al. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) in familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine* 2007;74:52-5.
43. Panossian A, Hambartsumyan M, Panoysan L, Abrahamyan H, Mamikonyan G, Gabrielyan E, et al. Plasma nitric oxide level in familial Mediterranean fever and its modulations by Immuno-Guard. *Nitric Oxide* 2003;9:103-10.
44. Pras E, Livneh A, Balow JE. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 1998;75:216-9.
45. Yalçınkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with Familial

- Mediterranean Fever: Evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology* 2000;39(1):67-72.
46. Kallnich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial mediterranean fever: Literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119:474-83.
47. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* 1991;34:973–7.
48. Stix B, Kahne T, Sletten K, Raynes J, Roessner A, Röcken C. Proteolysis of AA amyloid fibril proteins by matrix metalloproteinases 1,2 and 3. *Am J Pathol* 2001;159:561-70.
49. Akse-Onal V, Sağ E, Ozen S, Bakkaloğlu A, Cakar N, Besbas N, et al. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? *Eur J Pediatr* 2010;69:971–4.
50. Tuğlular S, Yalçınkaya F, Paydas S, Oner A, Utaş C, Bozfakioğlu S, et al. A retrospective analysis for etiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2003-05.
51. Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J* 2007;28:1797-804.
52. Dabestani A, Noble LM, Child JS, Krivokapich J, Schwabe AD. Pericardial disease in familial Mediterranean fever: an echocardiographic study. *Chest* 1982;81:592-5.
53. Nussinovitch N, Livneh A, Katz K, Langevitz P, Feld O, Nussinovitchet M, et al. QT dispersion in uncomplicated familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2010;29:1353–6.

54. Akcay A, Acar G, Sayarlioglu M, Sokmen A, Kaya H, Ispiroglu M. QT dispersion and transmural dispersion of repolarization in patients with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 2009;19:550–5.
55. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2001;3:9–12.
56. Sari I, Arican O, Can G, Akdeniz B, Akar S, Birlik M, et al. Assessment of aortic stiffness and ventricular functions in familial Mediterranean fever. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:271–8.
57. Terekeci HM, Ulusoy R, Kucukarslan NM, Nalbant S, Öktenli Ç. Familial Mediterranean fever attacks do not alter functional and morphologic tissue Doppler echocardiographic parameters. *Rheumatol Int* 2008;28:1239–43.
58. Ozdemir O, Agras PI, Aydin Y, Abaci A, Hizli S, Akkus. Hİ Assessment of cardiac functions using tissue Doppler imaging in children with familial Mediterranean fever. *Cardiology in the Young* 2012; 22:188–93.
59. Yildiz M, Masatlioglu S, Seymen P, Aytac E, Sahin B, Seymen HO. The carotid–femoral (aortic) pulse wave velocity as a marker of arterial stiffness in familial Mediterranean fever. *Can J Cardiol* 2006;22:1127–31.
60. Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2002;29:987-9.
61. Ardic A, Kaya MG, Yarlioglues M, Rosner I, Sabo E, Shaviv N, et al. Assessment of heart rate recovery index in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011;31:121-5.

62. Nussinovitch U, Volovitz B, Nussinovitch M, Lidar M, Feld O, Nussinovitch N, et al. Abnormal heart rate variability in AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid* 2011;18:206-10.
63. Bernstein D. Evaluation of the Cardiovascular System. In: Bernstein D, Kliegman RM, Jenson HB. (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 2011;1537-45.
64. Özkutlu S. Elektrokardiyografi. In: Tunçbilek E. Coşku T, Yurdakök M. *Pediatric El Kitabı*. Çağın Basın Yayın, Ankara, 1995:86-100.
65. Bazzet HC. An analysis of the time relation of electrocardiograms *Heart* 1920;7:353-70.
66. Park MK. Electrocardiography I. In: Craven L. *Pediatric Cardiology. For practitioners* 5<sup>th</sup> ed. Morsby YearBook, St. Louis 2008:68-86.
67. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT<sub>d</sub> dispersion in sinus beats and ventricular extrasystoles in normal hearts. *Br Heart J* 1992;67(1):39-41.
68. van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH: Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:1113-18.
69. Howse M, Sastry S, Bell GM. Changes in the corrected QT interval and corrected QT dispersion during haemodialysis. *Postgrad Med J* 2002;78:273–75.
70. Zaidi M, Robert A, Fesler R, Derwael C, Brohet C. Dispersion of ventricular repolarisation: a marker of ventricular arrhythmias in patients with previous myocardial infarction. *Heart* 1997;78(4):371-5.

71. DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. In: Fuster V, Alexander RW, O’rourke RA eds. Hurst’s The Heart: Echocardiogram. 11<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2004;351-65.
72. Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F, Khandheria B. History of echocardiography and its future applications in medicine. Crit Care Med 2007;35:309-13.
73. Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed Wave doku Doppler ekokardiyografi. Anadolu Kardiyol Derg 2003;3:54-9.
74. Terzioğlu M. Kalp Siklusu. In: Terzioğlu M, Yiğit G, Oruç T. Fizyoloji Ders Kitabı, 2. Baskı. 1993;10: 253-60.
75. Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. Am J Cardiol 1989;64:66–75.
76. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour doppler velocity imaging of the myocardium. Ultrasound Med Biol 1992;18:651-4.
77. Ata N. Doku Doppler görüntülemesi. T Klin Kardiyol 1999;12:152-5.
78. Tekten T, Onbaşılı AO, Ceyhan C, Ünal S, Ağaoğlu P. Tissue Doppler myocardial performance index. Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:262-9.
79. Rajagopalan N, Garcia MJ, Rodriguez L, Murray RD, Apperson-Hansen C, Stugaard M, Thomas JD, Klein AL. Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. Am J Cardiol 2001;87:86-94.

80. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236–41.
81. Mitchell GF, Izzo JL Jr. Evaluation of arterial stiffness. *Hypertension Primer*, 3<sup>th</sup> ed. Dallas, Tex: American Heart Association 2003; 351-5.
82. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45(4):592-6.
83. Yildiz M. Arteriyel distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *Open Cardiovas Med J* 2010;4:83-8.
84. Malik M. Heart rate variability. *Curr opinion cardiology* 1998;13:36-44.
85. Kayıkçıoğlu M. Payzın S. Kalp hızı değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29;238-45.
86. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standart definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj* 2000;320:1240-45.
87. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J. Recommendations regarding quantitation in M-Mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
88. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11:990–6.

89. Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Wooley CF, Boudoulas H. The Marfan syndrome: abnormal aortic elastic properties. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:57–63.
90. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, Boudoulas H. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300–4.
91. Lage SG, Kopel L. Arterial elastic properties: comparison of results and units. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1046–7.
92. Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, Kelekçi S, Yolbaş İ, Güneş A, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int* 2014;34:207-12.
93. Kondi A, Hentgen V, Piram M, Letierce A, Czitrom S, Paut IK. 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;49:2200–3.
94. İnal A, Yılmaz M, Kendirli S, Altıntaş 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.
95. Topaloğlu R, Özaltın F, Yılmaz E. E148Q is a disease causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2005;64:750-2.
96. Salah S, Hegazy R, Ammar R, Sheba H, Abdel L. MEFV gene mutations and cardiac phenotype in children with familial Mediterranean fever: a cohort study. *Pediatric Rheumatology* 2014;12(5):1-7.



97. Yalçınkaya F, Çakar N, Acar B, Tutar E, Güriz H, Elhan AH, et al. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study. *Rheumatol Int* 2007;27:517–22.
98. Ozcakar ZB, Yuksel S, Ekim M, Yalçınkaya F. Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up. *Clin Rheumatol* 2012;31:1267-71.
99. Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology* 2007;12(4):353-7.
100. Örün E, Yalçınkaya F, Özkaya N, Akar N, Gökçe H. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında akut faz yanıtı ile tümör nekrozis faktör- $\alpha$ , interlökin-8 ve interlökin-6 düzeylerinin değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002;55(2):123-8.
101. Lowe GDO. Fibrinogen and cardiovascular disease; Hystorical introduction. *European Heart Journal* 1995;16:2-5.
102. Demiralp E, Ulusoy RF, Uslu M, Kırılmaz A, Cebeci BS, Ozmen N, et al. Kardiovasküler risk faktörü olarak fibrinojenin ateroskleroz tedavi ve takibinde kullanımı. *Gülhane Tıp Derg* 2004;46:232-7.
103. Koca B, Kasapcopur O, Bakari S, Sonmez E, oztunc F, Eroglu AG, et al. QT dispersion and cardiac involvement in children with Familial Mediterranean fever. *Cardiology in the Young* 2011;22(4):404-9.
104. Topal F, Tanindi A. QT Dispersion is Not Increased in Familial Mediterranean Fever. *The Journal of International Medical Research* 2011;39:2006–11.

105. Nussinovitch U, Kaminer K. QT interval variability in familial Mediterranean fever: a study in colchicine-responsive and colchicine-resistant patients. *Clin Rheumatol* 2012;31:795–9.
106. Nussinovitch U, Nussinovitch N, Nussinovitch M, Volovitz B, Feld O, Zvi IB, et al. QT dispersion in amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011;32(7):1945-8.
107. Nussinovitch U, Zvi IB, Livneh A. QT variability in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2012;14(4):225-8.
108. Tavil Y, Üreten K, Öztürk MA, Şen N, Kaya MG, Cemri M, et al. The detailed assessment of left and right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2008;27:189-94.
109. Kalkan GY, Bayram NA, Erten S, Kles T, Durmaz T, Akcay M, et al. Evaluation of left ventricle function by strain imaging in patients with familial Mediterranean fever. *Echocardiography* 2010;27:1056-60.
110. Wong M, Toh L, Wilson A, et al. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003;48:81-9.
111. Nussinovitch U, Volovitz B, Nussinovitch M, Lidar M, Feld O, Nussinovitch N, Livneh A. Abnormal heart rate variability in AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid* 2011;18:206-10.