T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARININ KARDİYOVASKÜLER MORTALİTE RİSKİNİN KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORU YÖNTEMLERİ İLE BELİRLENMESİ

Dr. Murat KARABACAK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2016

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARININ KARDİYOVASKÜLER MORTALİTE RİSKİNİN KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORU YÖNTEMLERİ İLE BELİRLENMESİ

Dr. Murat KARABACAK
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. R. Haner DİRESKENELİ

İSTANBUL - 2016

TEŞEKKÜR

Yazım süreci başta olmak üzere tezin tamamı boyunca aktardığı bilgiler, yol gösteren tutumu, ortaya çıkan sorunları çözmeye yönelik tavsiyeleri, gösterdiği sabır ve verdiği fikirler sebebi ile öncelikle Prof. Dr. R. Haner Direskeneli'ye teşekkür ederim.

Ultrasonografi eğitimi ve kullanımı için verdiği destek sebebi ile Prof. Dilek Yavuz, Prof. Dr. G. Nevsun İnanç ve Dr. Mehmet Yaşar'a; hastaların toplanması için verdikleri destek sebebi ile Dr. Gülsen Özen ve Ali Uğur Ünal'a; tezin kardiyoloji ile ilgili kısmı için bilgisine başvurduğumuz Prof. Dr. Mehmet Ağırbaşlı'ya teşekkür ederim.

İstatistik ve yazım süresi boyunca ve öncesindeki dönemde bana destek olmuş ve eksikliğini hiç hissettirmemiş olan Dr. Zehra Kızıldağ'a teşekkürlerimi sunarım. Veri toplanması süresince verdiği destek sebebi ile Dr. Zeynep Komesli'ye teşekkür ederim. İstatistik sürecine verdiği destek sebebi ile Dr. Hande Alibaş'a teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimi süresince hekimliği, eğitime verdiği önem ve kişiliği ile tüm asistanlara örnek olan Prof. Dr. İ. Çetin Özener'e; en çok eksikliğini çektiğim motivasyon konusunda her zaman destek olan, en yorgun günlerimde bile eğitim ve bilime karşı heyecanımı ve merakımı arttıran Prof. Dr. Sait Karakurt'a ve tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Yine uzmanlık eğitim süresince yanımda olan arkadaşlarım Dr. Zeynep Komesli, en zor anlarımda bana yardımcı olan Dr. N. Zeynep Kubilay, asistan hekimliğin en yorucu günlerinde neşemi arttıran Dr. Zeki Kırtay, Dr. Fırat Subaşı ve Dr. U. Emre Aykut'a teşekkür ederim. İsmini sayamadığım tüm asistan arkadaşlarıma tek tek teşekkür ederim.

Son olarak sadece tez veya asistanlık değil hem bu süreçlerin öncesinde bana destek olan hem de sonrasında da destek olacağından emin olduğum aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

TABLO LİSTESİ ..... **iv**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **v**

EKLERİN LİSTESİ ..... **vi**

KISALTMALAR LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET **1**

ABSTRACT **2**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **3**

2. GENEL BİLGİLER **5**

2.1. Epidemiyoloji **5**

2.2. Genetik **6**

2.3. Patogenez **7**

2.4. Klinik **9**

2.4.1. Ateş 9

2.4.2. Peritonit 9

2.4.3. Artrit 10

2.4.4. Plevrit 10

2.4.5. Diğer 11

2.5. Komplikasyonlar **11**

2.6. Genotip-Fenotip İlişkisi **12**

2.7. Tanı **13**

2.8. Ayırıcı Tanı **15**

2.9. Tedavi **15**

2.10. Prognoz **16**

2.11. Ailesel Akdeniz Ateşi ve İskemik Kalp Hastalığı **17**

2.11.1. İskemik kalp hastalıkları ve ateroskleroz 17
2.11.2. Romatolojik hastalıklar ve ateroskleroz 18
2.11.3. Subklinik aterosklerozun gösterilmesinde karotis intima media kalınlığı ölçümü 19
2.11.4. Ailesel akdeniz ateşi, subklinik inflamasyon ve karotis intima media kalınlığı 19

3. GEREÇ ve YÖNTEM 21
3.1. Araştırmanın Örnekleminin Tanımlanması 21
3.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Takip, Bilgilendirme ve Onam Formları 21
3.3. Hasta Grubunda Kullanılan Ölçekler 22
3.4. Kardiyovasküler Risk Skorları 22
3.5. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü 23
3.6. İstatistiksel Analiz 24

14. BULGULAR 25
4.1. Hasta Grubunun Tanımlanması 25
4.2. Grupların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 26
4.3. Grupların Kardiyovasküler Risk Skorlarının ve Karotis İntima Media Kalınlıklarının Karşılaştırılması 27
4.4. KIMK ile Korelasyon Gösteren Değişkenler 28
4.5. Ailesel Akdeniz Ateşi Grubunda KIMK ile Diğer Korelasyonlar 30

5. TARTIŞMA ve SONUÇ 32

5. KAYNAKLAR 41

6. EKLER 58

TABLO LİSTESİ

Tablo-1. Çeşitli toplumlarda en sık görülen MEFV mutasyonları 6

Tablo-2. AAA semptomlarının çeşitli toplumlardaki görülme sıklıkları 10

Tablo-3. AAA hastalarının mutasyonlar dağılımları 25

Tablo-4. Grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması 26

Tablo-5. Grupların kardiyovasküler risk skorlarının karşılaştırılması 27

Tablo-6. KIMK ile korelasyon 29

Tablo-7. Çoklu regresyon modelinin özeti 30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1. Grupların KIMK açısından karşılaştırılması 27

EKLERİN LİSTESİ

EK-1. Livneh ve Arkadaşları Tarafından Oluşturulan AAA Tanı Kriterleri 58

EK-2. Ailesel Akdeniz Ateşi Hastaları İçin Bilgilendirme Formu 60

EK-3. Sağlıklı Kontrol Hastaları İçin Bilgilendirme Formu..... 61

EK-4. Aydınlatılmış Onam Formu..... 62

EK-5. Katılımcı Takip Formu 63

EK-6. F-SS-2 Şiddet Skoru 66

KISALTMALAR LİSTESİ

AAA: Ailesel Akdeniz ateşi

ACC: American College of Cardiology

AHA: American Heart Association

ANOVA: Analysis of variance

ARA: Akut romatizmal rteş

AS: Ankilozan spondilit

CRP: C-reaktif protein

DALY: Disability adjusted life years

DM: Diabetes mellitus

EULAR: European League Against Rheumatism

F-SS-2: FMF severity score 2

hsCRP: high sensitive CRP

HIDS: Hiper immünglobulin D sendromu

HSP: Henoch Schönlein Purpura

HT: Hipertansiyon

IFN: İnterferon

IMK: İntima media kalınlığı

IL: İnterlökin

KIMK: Karotis intima media kalınlığı

PAN: Polyarteritis Nodosa

PFAPA: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis

PsA: Psöriatik artrit

RA: Romatoid artrit

SAA: Serum amiloid A

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

TRAPS: Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome

TNF: Tumor necrosis factor

USG: Ultrasonografi

ÖZET

Amaç: Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıkların aterosklerozu hızlandırdığı anlaşılmıştır. Daha düşük düzeyde inflamasyon ile seyreden Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) gibi hastalıklarda ise bu durum yeterince incelenmemiştir. Karotis intima media kalınlığı (KIMK) ölçümü subklinik aterosklerozun gösterilmesinde başarılı bir yöntemdir. Bu çalışmada AAA hastalarının KIMK ve kardiyovasküler risk skorlarının sağlıklı insanlarla karşılaştırılması ile AAA'da hastalık şiddeti- KIMK ilişkisinin incelenmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: 60 erişkin AAA hastası, 60 erişkin sağlıklı kontrol ile KIMK ve kardiyovasküler risk skorları açısından karşılaştırıldı. Ayrıca AAA grubunda hastalık şiddeti ile KIMK'nın korelasyonu incelendi.

Bulgular: AAA ve kontrol grubu demografik ve klinik özellikler bakımından benzerdi. Hasta grubunun sedimentasyon hızı (17,68; ±11,30), kontrol grubuna göre (9,73; ±4,36) daha yüksek saptandı. İki grubun SCORE, Framingham ve ACC/AHA kardiyovasküler risk skorlarının benzer olduğu saptandı. AAA grubunda hastalığı şiddetli olanların ortalama KIMK'sı 0,618 mm (±0,087) geri kalanların ortalama KIMK'sı olan 0,565 (±0,093)'e göre yüksekti, p= 0,045. Tüm katılımcıların değerlendirildiği çoklu regresyon modelinde yaş ve CRP pozitifliği KIMK ile korelasyon göstermekteydi (sırasıyla beta= 0,438, p< 0,001 ve beta= 0,261, p= 0,001). AAA grubunda ise kolşisin kullanımı sonrası atak sıklığının KIMK ile korelasyon gösterdiği saptandı (rho= 0,4, p= 0,002). Ayrıca hastalık şiddeti; şiddetli ve geri kalanlar olarak incelendiğinde F-SS-2 skorunun KIMK ile korelasyon gösterdiği tespit edildi (r= 0,260, p= 0,045).

Sonuçlar: AAA hastaların KIMK'sı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu halde geleneksel kardiyovasküler risk skorları bu farkı yansıtmamaktadır. Özellikle hastalığı şiddetli seyreden AAA hastalarının kardiyovasküler riskinin dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Ailesel Akdeniz Ateşi, karotis intima media kalınlığı, hastalık şiddeti, subklinik ateroskleroz.

ABSTRACT

Aim: Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus are known to cause accelerated atherosclerosis. This issue is not investigated as well in diseases causing less inflammation like familial mediterranean fever (FMF). Measurement of carotid intima-media thickness (CIMT) is a convenient method for reflecting subclinical atherosclerosis. The aim in this study was to compare CIMT and cardiovascular risk scores in between FMF patients and healthy control subjects and reveal the relationship between disease severity and CIMT in FMF patients.

Methods: 60 FMF patients were compared to 60 healthy controls for CIMT and cardiovascular risk scores. Also relationship between disease severity (with F-SS-2 index) and CIMT was investigated.

Results: FMF and control groups were similar demographically and clinically. FMF patients sedimentation rate was higher than that of the control group (17,68 ±11,30 vs. 9,73 ±4,36). SCORE, Framingham and ACC/AHA cardiovascular risk scores were similar in both groups. In the FMF group CIMT was higher in patients with severe disease than patients with non-severe disease (0,618 ±0,087 vs. 0,565 ±0,093). In a multiple regression run on all patients, age (B= 0,438, p< 0,001) and CRP positivity (B= 0,261, p=0,001) were correlated with CIMT. In FMF group attack frequency after colchicine was correlated with CIMT (rho= 0,4, p= 0,002). Disease severity was also correlated with CIMT when compared as severe disease vs. non-severe disease in FMF group (r= 0,260, p= 0,045).

Conclusion: Although CIMT was higher in FMF patients, traditional cardiovascular risk factors failed to reflect a difference. Cardiovascular risk of patients with FMF, especially those with severe disease, should be assesed with caution.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, carotid intima-media thickness, disease severity, subclinicla atherosclerosis.

d1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik kalp hastalığı tüm dünyadaki ölümlerin en sık sebebini oluşturmaktadır (1). Yaşa gore standardize edildiğinde fatal ve fatal olmayan iskemik kalp hastalığı sıklığında global bir düşüş olsa da nüfus artışı ve yaşlanma ile birlikte mortalite ve yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılının (DALY: disability-adjusted life years) en önemli sebebi hala iskemik kalp hastalığıdır (2).

1980'li yılların ortalarına kadar ateroskleroz damar duvarındaki lipid birikimi ile açıklanmaya çalışılmıştır (3). İntima üzerindeki inflamatuar hücreler 1858 yılında gösterilmiş olsa da inflamasyonun ateroskleroz patofizyolojisindeki önemi ancak 1985 yılı ve sonrasında anlaşılmaya başlanmıştır (4). Öncesindeki dönemde ise, bu görüşü yansıtır biçimde, iskemik kalp hastalığının 20. yüzyıl sonunda hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi risk faktörlerinin kontrol altına alınması yolu ile elimine edileceği düşünülmekteydi (5).

İnflamasyon ve ateroskleroz ile ilgili büyüyen literatür inflamatuar hastalıklarla uğraşan birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Başta romatoid artrit (RA) (6) olmak üzere, ankilozan spondilit (AS) ve psöriatik artritte (PsA) (7) kardiyovasküler mortalitenin toplumun geri kalanına göre belirgin olarak arttığı ve bu durumun ateroskleroz için geleneksel risk faktörleri ile açıklanamayacağı anlaşılmıştır. Konunun gittikçe önem kazanması EULAR (8) tarafından inflamatuar artrit hastalarının kardiyovasküler risk yönetimi ile ilgili bir kılavuz yayınlanmasına neden olmuş, (9) ancak önerilmiş olan risk skorlaması ile ilgili tartışmalar devam etmekte (10) ve söz konusu skorların gerçeği daha iyi yansıtması için ultrasonografik yöntemler ile desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir (11). Daha düşük düzeyde inflamasyonla seyreden AS ve Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) gibi hastalıklardaki ateroskleroz ise yeterince incelenmemiştir (12).

AAA otozomal resesif geçişli bir otoinflamatuar hastalıktır (13). Hastalığa mutasyonu ile sebep olan MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır (14) ve 1997 yılında klonlanmıştır (15). Bu gen nötrofillerde eksprese olmakta (16) ve pyrin proteinini kodlamaktadır (15). Pyrin geninin mutasyonu NLRP3 inflamazom kompleksinde aşırı IL-1b üretimi sonucunda inflamasyona sebep olmaktadır (17). AAA çoğunlukla Türkler (18), Araplar (19), Yahudiler (20) ve

Ermeniler (21) gibi Doğu Akdeniz toplumlarında görülmektedir (22). Artmış bir akut faz yanıtı ile birlikte 12-72 saat süren, tekrarlayan, kendi kendini sınırlayan ateş, artrit, peritonit ve plevrit atakları ile seyreder (18). Hastalığın en önemli uzun dönem komplikasyonu ve mortalitenin esas belirleyicisi amiloidozdur (23). AAA'daki akut faz yanıtı ve inflamasyon ataklar arasında da devam eder (24). Bu inflamatuar durumun endotel disfonksiyonuna, tromboza eğilime ve ateroskleroza neden olabileceği düşünülmektedir (12).

Subklinik aterosklerozun gösterilmesinde ve kardiyovasküler riskin tahmin edilmesinde intima media kalınlığı ölçümleri başarılı bir noninvasiv yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (25). Bu yöntem romatoid artrit (RA) (26), AS (27) ve PsA (28) gibi hastalıklarda da kullanılır olmuş ve inflamatuar artrit hastalarının kardiyovasküler risk tespitinde kullanılan risk skorlarına entegre edilmesi gündeme gelmiştir (11).

AAA'da kardiyovasküler risk artışı, bazı intima media kalınlığı (IMK) ölçümü çalışmaları ile dolaylı olarak gösterilmiştir (29); ancak bu çalışmalarda IMK artışının kardiyovasküler risk skorları ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Biz bu çalışmamızda, AAA hastaları ile sağlıklı kontrol gruplarında ölçeceğimiz karotis intima media kalınlıklarını karşılaştırarak AAA hastalarındaki olası artmış subklinik aterosklerozu göstermeyi planladık. Ek olarak olası İMK artışının SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), Framingham ve ACC/AHA kardiyovasküler risk skorlamaları ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmeyi de amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) sıklıkla Türk, Yahudi, Arap ve Ermeni toplumlarında görülmektedir. Türkiye'de genel sıklığı 9,3/10 000 olarak tahmin edilse de (30) bu sıklık bölgeler arasında belirgin farklılık göstererek İç Anadolu bölgesinde 1/395'e kadar çıkabilmektedir (31). 2005 yılında Türk FMF Çalışma Grubu'nun yaptığı çalışmaya göre hastalığın Türkiye'deki dağılımı hastaların yaşadığı yerin aksine anne ve babalarının doğum yerleri sorgulandığında anlaşılmaktadır. 2838 AAA hastasının incelendiği çalışmada hastaların % 94'ü Orta-Batı Anadolu'da yaşasa da, % 70'inin kökeninin İç Anadolu ve Karadeniz bölgeleri olduğu görülmüş, yine aynı çalışmada erkek/kadın oranı 1,2/1 -benzer- olarak tespit edilmiştir (32). Mevcut veriler ışığında Türkiye'nin en çok AAA hastası olan ülke olduğu düşünülmektedir (22). Türkiye'de genetik taşıyıcılık sıklığı ise % 20 olarak tespit edilmiştir (33).

Hastalığın taşıyıcılığının Yahudi toplumlarındaki sıklığı Türk toplumlarında olduğu gibi bölgesel ve etnik olarak belirgin farklılıklar göstermektedir. Irak'ta % 39, Kuzey Afrika'da % 22, Aşkenaz Yahudileri arasında % 21, İran'da ise % 6 olarak saptanmıştır (20). Ermenilerdeki taşıyıcı sıklığı 450 sağlıklı kişi üzerinde yapılan bir çalışmada % 21 olarak tespit edilmiştir (34). Araplarda ise prevalans yine etnisite ve bölgesel farklılıklara göre değişmekle birlikte % 4 civarındadır. Genetik taşıyıcılık ise % 20 olarak saptanmıştır (19). Ortadoğu'da Lübnan, Ürdün (35), Suriye (36) gibi ülkelerde yine sık olarak görülse de prevalansı bilinmemektedir. Hastalık bu 4 toplumda sık görülse ve iyi bilinse de, yayılımı eskiden düşünüldüğünün aksine yalnızca bu toplumlarla sınırlı değildir (37). Çoğunlukla İtalya, Fransa gibi Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde görülmekle birlikte Avrupa'nın neredeyse her ülkesinde rastlanır bir hastalık olduğu bilinmektedir (38). Ayrıca Japonya'da 2014 yılında toplamda 200 hastanın incelendiği 2 çalışma mevcuttur (39,40).

Genetik çalışmaların hızlanması ile hastalığın antik dünyadan bugüne nasıl yayıldığı daha iyi anlaşılmaktadır. AAA'nın eski dünyada Ortadoğu'dan Kuzey Afrika ve Avrupa'ya göç yolu ile yayılımını yeni dünyada göç etmenin kolaylığı ile

birlikte Amerika kıtasına yayılım izlemiştir (22). Yeni çalışmalarla birlikte AAA görülmediği düşünülen ülkelerin sayısı hızla azalmaktadır.

2.2. Genetik

AAA otozomal resesif geçişli bir otoinflamatuar hastalıktır (13). 1992 yılında hastalığa mutasyonu ile sebep olan gen 16. kromozoma lokalize edilmiştir (14). Kromozom 16p13.3'te olduğu tespit edilen ve 10 ekzon ile 781 kodondan oluşan MEFV (Mediterranean Fever) geninin ürettiği protein 1997 yılında iki farklı grup tarafından bulunmuş ve bu gruplar tarafından "pyrin" (15) ve "marenostrin" (41) olarak adlandırılmıştır. MEFV geninde bugüne kadar 314 sekans varyantı tespit edilmiştir (42). Bu varyantların büyük kısmı ekzon 10'dadır. Ancak varyantların tamamının fenotipe yansımadığı bilinmektedir. Hastalıkla ilişkili en sık mutasyonların M694V, V726A, M680I, M694I ve E148Q olduğu tespit edilmiştir (33,43) . Ancak sık olmasa bile kesin olarak patojenik olduğu kabul edilen diğer varyantlar da göz önünde bulundurularak 2012 yılında genetik teste karar verildiğinde hangi varyantların taranması gerektiği konusunda bir kılavuz yayınlanmıştır (44). Kılavuzda M694V, M680I, M694I ve V726A taranması gereken minimum varyantlar; R761H, A744S, I692del, T267I ve E167D nadir olsa da kesinlikle hastalıkla ilişkili olan varyantlar; K695R, E148Q, P369S, F479L ve I591T önemi belirsiz ancak taranması gereken varyantlar; R202Q ve R408Q ise rapor edilmemesi gereken varyantlar olarak tanımlanmıştır.

Tablo-1. Çeşitli toplumlarda en sık görülen MEFV mutasyonları

Türkiye (32), (33)		**M694V, M680I, V726A, E148Q**
Yahudiler (20)	**Irak**	E148Q, M694V, V726A
	Kuzey Afrika	M694V, E148Q
	Aşkenaz	E148Q, V726A
	İran	E148Q
Ermeniler (34)		M694V, V726A, E148Q
Araplar (19)		M694V, V726A, M680I, R761H, E148Q

AAA için önemli mutasyonların çeşitli bölgeler ve etnik gruplara göre dağılımı bir çok çalışmanın konusu olmuştur. Bu çalışmalar hem hastalığın tarihine ışık tutmakta, hem de fenotiplerin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır. AAA'nın en sık görüldüğü etnik grup ve bölgelere göre mutasyonlarının dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

AAA otozomal resesif bir hastalıktır, ancak hastaların önemli bir kısmında MEFV geninde tek bir mutasyon olduğu görülmüştür. Hastaların genotiplemesi yapıldığında ise birçok hastanın ikinci allelinde mutasyon olmadığı tespit edilmiştir. Bu hastaların gen sekansı yapıldığında diğer mutasyonlar gösterilememiş ve bunun gerekli olmadığı ortaya konmuştur (45). 2009 yılında yapılan bir başka çalışmada AAA fenotipi bulunan ve heterozigot olan hastaların üçünün ailesinde haplotip çalışması yapılmış ve sonuç olarak bazı durumlarda AAA'nın düşük penetranslı dominant geçişli bir hastalık olduğunu öne sürülmüştür (46). Heterozigot olanların artmış inflamasyon bulguları göstermesi çeşitli çalışmaların konusu olmuştur. Kalyoncu ve arkadaşları 2006 yılında AAA hastalarının asemptomatik anne ve babalarında yılda dörtten fazla febril epizod, artralji, romatoid artrit, akut romatizmal ateş tanısı almış olma ihtimalinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (47). Ayrıca Lachmann ve arkadaşları akut faz proteinlerinin MEFV heterozigot mutasyonu olan asemptomatik kişilerde mutasyonu olmayan kişilere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir.

2.3. Patogenez

MEFV geni pyrin proteinini kodlar. 2000 yılında Tidow ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MEFV mRNA'nın; en belirgin olarak nötrofillerde olmak üzere, monositlerde; dalak, akciğer ve kas dokusunda eksprese olduğu, pyrin proteininin ise aynı hücrelerin sitoplazmasında yer aldığı gösterilmiştir (48). Matzner ve arkadaşları ise MEFV geninin cilt, sinovyum ve periton dokularına ait fibroblastlarda eksprese olduğunu göstermiştir (49).

Diaz ve arkadaşları 2004 yılında pyrin proteininin sinovial fibroblastlar, dendritik hücreler ve nötrofillerde nukleusta; monositlerde ise sitoplazmada lokalize olduğunu göstermiştir (50).

Pyrin proteini 5 farklı domainden oluşmaktadır: "PYRIN domain", "B-box zinc finger domain", "bZIP transcription factor basic domain", "alpha helical (coiled-coil) domain" ve "B30.2 (PRYSPRY) domain". Her domain inflamasyon ile ilgili hücre ölümü, sitokin salınımı, transkripsiyonun düzenlenmesi ve sitoskeletal sinyal yolları ile ilgili çeşitli protein-protein ilişkilerinden sorumludur (51).

Pyrin, IL-1beta üretimi için gerekli olan NLRP3 inflamazom kompleksinin bir parçasını oluşturur. Ancak MEFV genindeki mutasyonların fonksiyon kazanımına mı yoksa fonksiyon kaybına mı yol açtığı hala tam olarak bilinmemektedir (37). 2007 yılında Yu ve arkadaşları pyrinin, ASC ve PSTPIP1 ile bir kompleks oluşturarak caspase-1'i aktive ettiği ve IL-1beta salınımına sebep olduğunu göstermiştir (52). 2009 yılında Booty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise heterozigot veya homozigot AAA hastalarının sağlıklı insanlara göre pyrin ekspresyonunda anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır (45). MEFV mutasyonlarının çoğu pyrin proteininin B30.2 domaininde kendini göstermektedir. Ancak farelerde pyrin proteini bulunduğu halde B30.2 domaini bulunmamaktadır. 2011 yılında Chae ve arkadaşları hem pyrin bulundurmayan hem de B30.2 domainini bulunduran ve M694V, M680I ve V726A homozigot mutasyonları bulunan iki fare grubu üretmiştir. Mutasyonu olan farelerin belirgin inflamatuar fenotip gösterdiğini ortaya koymuşlardır (53). Bu gibi çalışmalar hastalığın fonksiyon kazandıran mutasyonlar sonucu ortaya çıktığını düşündürse de tam tersi yönde sonuçlar veren çalışmalar da mevcuttur. Papin ve arkadaşları pyrin knockout farelerde caspase-1 ve IL-1beta aktivasyonunun arttığını tespit etmiş (54), Hesker ve arkadaşları ise MEFV geni bulundurmayan farelerde çeşitli inflamatuar uyarılar sonucu IL-1beta üretiminin arttığını göstermiştir (55).

AAA'ya sebep olan mutasyonun nasıl bir fonksiyona sebep olduğu dışında, pyrin proteininin nasıl bir fizyolojik görevi olduğu da henüz bilinmemektedir. Ancak 2014 yılında Xu ve arkadaşları pyrinin doğal bağışıklıktaki fonksiyonu ile ilgili önemli bir çalışma yapmıştır. Çalışmada pyrin proteininin RhoGTPazlar üzerinde bakterilerin yaptığı modifikasyonları algılayan bir immün sensör olarak görev yaptığı ve diğer pattern tanıyıcı reseptörlerin (PRR) aksine mikrobiyal ürünleri değil patojenlerin virülansını tanıdığı gösterilmiştir (56). Bu çalışma pyrin proteininin fizyolojisine yeni bir bakış açısı kazandırmıştır.

2.4. Klinik

AAA artmış bir akut faz yanıtı ile birlikte 12-72 saat süren, tekrarlayan, kendi kendini sınırlayan ateş, artrit, peritonit ve plevrit atakları ile seyreder.

AAA çoğunlukla çocukluk çağında başlayan bir hastalıktır. Hastalığın Türkiye'deki ortalama başlangıç yaşı 9,6 ±(8,55) olsa da tanıda yaşanan güçlükler sebebi ile tanı konulana kadar geçen süre ortalama 6,9 ±(7.65) yıldır (32). Ancak yaşanan bu erteleme muhtemelen hastalık konusunda hekimler arasında farkındalık arttıkça azalmaktadır (32), (38). Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının 2004 yılında 401 hasta üzerinde yaptığı çalışmada çocukluk çağı hastalığı olarak bilinen AAA'nın hastaların % 14'ünde 20 yaşından sonra başladığı gösterilmiştir (18). Atakların sıklığı ve şiddeti ilerleyen yaşla birlikte azalmaktadır.

Ataklar çoğunlukla düzensiz aralıklarla gerçekleşir. Ayda 1 defadan fazla olabileceği gibi iki atak arasında yıllarca süre de olabilir. Ataklar birbirine karakter olarak benzeyebileceği gibi tutulan bölgeler açısından farklılık da gösterebilir. Bu sebeple bir atağın yaklaştığını anlamak hasta veya hekim açısından mümkün olmayabilir. Ancak yine de çeşitli prodromal semptomlar veya menstruasyon (57), soğuk ve stres (58) gibi atakları tetikleyici faktörler olabileceği düşünülmektedir (59).

AAA çoğu zaman ateş, peritonit ve artrit atakları ile seyretse de hastalığın tuttuğu bölgeler bunlarla sınırlı değildir.

2.4.1. Ateş

Ateş pek çok farklı bölge ve etnikgrupta karın ağrısı ile birlikte en sık semptomlardan biridir (22). Populasyonlara göre değişmekle birlikte genellikle %90'dan sık görülmektedir. Genellikle 38-40 C arasında seyreder.

2.4.2. Peritonit

Karın ağrısının ataklardaki sıklığı genellikle % 90'ın üzerindedir. Yalnızca Japonya'da %62 civarında olduğu bildirilmiştir (39). Ağrı genellikle şiddetlidir ve hasta akut peritonit tablosu ile prezente olur. Diffüz ağrı olabileceği gibi lokalize olarak akut kolesistit ya da akut appendisiti taklit edebilir. Türkiye'de ortalama yaşı

23 olan 2838 hasta üzerinde yapılan çalışmada appendektomi %19, kolesistektomi ise % 1,6 oranında görülmüştür (32). Ayrıca hastalarda atak esnasında konstipasyon, sonrasında da diyare görülebilir.

2.4.3. Artrit

Genellikle yüksek ateşle ani olarak ortaya çıkan artrit özellikle Kuzey Afrika'daki Yahudilerde çok sık görülmektedir. Genellikle diz ve ayak bileği eklemlerini tutar. Çoğu zaman 1-4 gün içinde geriler ancak nadiren 4 haftaya kadar uzayabilir. Eklem ağrılı ve hareketi kısıtlıdır; şişlik ve eritem eşlik edebilir. AAA hastalarının artrit atakları çeşitli paternlerde ortaya çıkar. Hastaların % 75'inde artrit diz ve ayak bileğini tutan destrüktif olmayan ve asimetrik paterndedir. Genellikle kendiliğinden geçer ve eklemde kalıcı bir hasar bırakmaz. Hastaların küçük bir kısmında ise kalça ve dizleri tutan kronik destrüktif bir artrit şeklinde kendini gösterirken nadiren akut romatizmal ateş benzeri küçük eklemleri tutan migratuar poliartrit şeklinde de seyredebilir.

2.4.4. Plevrit

Şikayetlerin sıklığına göre genellikle 4. sırada yer alan plevrit Ermeni toplumunda çok daha sık olarak (%84) görülmektedir (22). Eksuda karakterindeki efüzyon genellikle hızlı gelişir ve 2-7 gün içerisinde kaybolur. Perikardit duruma eşlik edebilir.

Tablo-2. AAA semptomlarının çeşitli toplumlardaki görülme sıklıkları

	Türkiye (32)	**Ermenistan (60)**	**Yahudiler (61)**	**Araplar (62)**	**Japonya (39)**
Ateş	% 93	% 94	% 100	% 100	% 84
Peritonit	%94	% 91	% 96	%93	% 62
Artrit	% 47	% 39	% 70	% 33	% 41
Plevrit	% 31	% 84	% 43	% 32	% 46
Döküntü	% 21	% 15	% 40	% 3	% 7

2.4.5. Diğer

1997 yılında Kees ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada AAA hastalarında toplumun geri kalanına göre daha sık perikardite rastlandığını göstermişlerdir ve AAA'da yaklaşık % 0,5 civarında perikardit görülebileceğini ortaya koymuşlardır (63). Perikardit genellikle 1-4 gün sürer, sonra kendiliğinden geriler. Göğüs ağrısı ile prezente olduğundan ağrı plevrite bağlanarak perikardit yakalanamayabilir.

Erzipel benzeri deri döküntüsü Türkiye'deki AAA hastalarının yaklaşık %21'inde görülmektedir. Genellikle ayak sırtı, ayak bileği ve bacağın ekstensör yüzünde erzipel ya da selülit benzeri bir döküntü olarak ortaya çıkar. Eriteme genellikle ateş ve artralji eşlik eder, kendiliğinden 2-3 gün içerisinde kaybolur.

Myalji genellikle kollar ve bacaklarda görülür ve artrit ile ilişkili olabilir. Özellikle uzun süre ayakta durmakla artabilir. Nadiren myalji daha ağır bir tablo biçiminde seyreder. Uzamış febril myalji; ateş, hipergamaglobulinemi, artmış akut faz yanıtı, kaslarda şiddetli ağrı ve hassasiyetle prezente olur ve kolşisine yanıt vermez. 6 haftaya kadar sürebilir. Tedavide kortikosteroidler kullanılır (64).

AAA'nın bir başka nadir görülen prezentasyonu akut orşit biçimindedir. Genellikle 12 saatten uzun sürer ve konzervatif tedaviye yanıt verir (65). Hastalığın diğer nadir tutulumları ise splenomegali, hepatomegali ve lenfadenomegalidir. Ayrıca AAA Henoch Schönlein purpura (HSP, % 2,7) ve Polyarteritis Nodosa (PAN, % 0,9) ile birlikte görülebilir (32).

2.5. Komplikasyonlar

Ailesel Akdeniz Ateşinin en önemli komplikasyonu AA tipi amiloidozdur. AAA'ya bağlı amiloidozda kalp, karaciğer, tiroid, bağırsaklar, akciğerler, adrenal ve dalak tutulsa da böbrekler durumdan en fazla etkilenen ve hastalığın gidişatını belirleyen organdır. Kolşisin öncesi dönemde hastaların % 60'ında 40 yaşından önce, 43 yaş üzerindeki hastalarda ise % 75'e varan oranlarda amiloidoz görülmekteydi (66).

Amiloidoz böbrekte proteinürik, nefrotik sendrom veya son dönem böbrek yetmezliği şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Diğer inflamatuar hastalıklara sekonder

durumlarda olduğu gibi AAA'da böbrekte biriken amiloid A proteinin öncülü bir akut faz reaktanı olan serum amiloid A'dır (67). SAA, IL-1 gibi uyaranlar neticesinde üretilir ve amiloid fibrilleri hücre dışı alanda birikerek böbrekte hasar yaratır (68).

Kolşisin kullanımı AAA'da atakların sıklığı ve şiddetinde belirgin bir olumlu etki yarattığı gibi (69) amiloidoz gelişimini azaltmaktadır (70). Ayrıca amiloidoz gelişmiş olan hastalarda bile proteinüriyi azaltabileceği ve kronik böbrek hastalığını engelleyebileceği gösterilmiştir (71). 2838 hastanın incelendiği bir çalışmada Türkiye'deki AAA hastalarında amiloidoz sıklığı % 12,9 olarak saptanmış (32), yine Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada Akar ve arkadaşları AAA hastalarındaki amiloidoz sıklığının % 6,3 olduğunu gözlemişlerdir (72). Yine aynı çalışmada amiloidozun mortalitenin en önemli belirleyicisi olduğu ortaya konmuştur ve bu sonuç (mortalitenin artıp artmadığı konusunda farklı sonuçlara ulaşsa da) 2014 yılında İsrail'de yapılan ve 1225 AAA hastası bulunan bir başka çalışmada teyit edilmiştir (23).

Neden bazı AAA hastalarında amiloidoz gelişirken diğerlerinde gelişmediği sorusu pek çok farklı çalışmaya konu olmuştur. Ailede amiloidoz öyküsü önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıksa da (73) en çok ilgi çeken faktör mutasyonlar olmuştur. Bazı çalışmalar M694V'nin hastalık şiddetini ve amiloidoz sıklığını arttırdığını öne sürmüştür (74), (75). Ancak Türkiye'den iki çalışma M694V mutasyonunun amiloidoz gelişiminin belirleyicisi olmadığı yönünde sonuçlar bulmuştur (76,77). Bu birbirine zıt çalışmalar dışında son zamanlarda konuya farklı bir bakış açısı getirilmiştir. 2007 yılında Touitou ve arkadaşları amiloidoz gelişimi için en önemli faktörün hastanın hangi ülkede yaşadığı olduğunu ortaya koymuştur (78). Epigenetik, çevresel faktörlerin yanında kolşisine ulaşım gibi birçok konunun amiloidozun gelişiminde spesifik mutasyonlara göre daha önemli yer taşıdığı düşünülmektedir (79).

2.6. Genotip-Fenotip İlişkisi

MEFV geni 1997 yılında klonlandığından beri (41,80) hangi mutasyonların klinisyenin karşısına ne biçimlerde çıkabileceği konusu ilgi görmüştür. Belli mutasyonların sıklıkla daha şiddetli bir hastalık fenotipi ile sonuçlanabileceği fikri pek çok çalışmanın konusu olmuştur.

Hastalıkla ilgili bilgi arttıkça birden fazla fenotipin olduğu anlaşılmıştır (79). Fenotip 1 ataklarla seyreden ve yukarıda klinik bölümünde de tarif edilen alışılagelmiş hasta grubunu tarif ederken, fenotip 2 hastalığın ilk prezentasyonu amiloidoz olan veya ailesinde AAA hastası bulunan asemptomatik bir bireyde amiloidozun geliştiği grubu tarif etmektedir (81). Yıllarca asemptomatik seyrettikten sonra amiloidoz gibi ciddi bir hastalıkla kendini gösteren bir hastalık fikri ise durumu önceden saptamayı ve durumun risk faktörlerini tespit etmeyi bir gereklilik haline getirmiştir. 2013 yılında Altunoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada açıklanamayan proteinüri ya da nefrotik sendrom sebebi ile interne edilen 420 hastanın 22'sinin fenotip 2 AAA tanısı alması ise durumun beklenenden daha sık görülebileceğini düşündürmüştür (82). Fenotip 3 ise 2 adet MEFV mutasyonu taşıdığı halde AAA veya amiloidoz fenotipi göstermeyen grup için kullanılmaktadır (79). Taşıyıcı olarak da adlandırılan bu grubun çeşitli toplumlardaki sıklığı % 20'leri (20,33) bulmakta hatta daha küçük bölgelere bakıldığında bu oran yükselmektedir. Sonrasında tek bir mutasyon taşıdığı halde hafif ve tam olmayan ataklarla seyreden bir başka fenotip tarif edilmiştir (83).

2.7. Tanı

AAA tanısı tüm genetik gelişmelere rağmen yüksek taşıyıcı oranları, farklı fenotipler gibi sebeplerle klinik olarak konulmaktadır. Hastalıkla ilgili olarak ilk defa 1967 yılında Sohar ve arkadaşları tarafından tanı kriterleri oluşturulmuş (61), ancak bu kriterler ve o dönemde oluşturulan başka tanı kriterleri hem hastalığın semptomatolojisi konusunda yeni bilgiler oluşması, hem de duyarlılık ve özgünlüklerinin bilinmemesi gerekçesi ile 1997 yılında Livneh ve arkadaşları tarafından revize edilmiştir (84). Tel Hashomer Kriterleri (EK-1) olarak bilinen ve kısa ve uzun iki versiyon şeklinde oluşturulan bu iki set kriterin erişkinlerde duyarlılığı > % 95, özgünlüğü ise > % 97 olarak bildirilmiştir. Yaygın olarak klinik ve akademik ortamlarda kullanılsa da bu kriterler Yahudi kökenli erişkinler üzerinde oluşturulduğundan etnik farklılıklar ve çocuklar için uygunluğu bazı çalışmaların konusu olmuştur. 2009 yılında Yalçınkaya ve arkadaşları Tel Hashomer kriterlerinin çocuklara uygulanması durumunda duyarlılığının % 98,8 olduğunu, ancak özgünlüğünün % 54,6'ya düştüğünü gözlemişler ve bu sebeple çocuklar için yeni tanı

kriterleri oluşturmuşlardır (85). Aynı çalışmada çocuklar için üretilmiş olan bu 5 kriterden (ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, aile öyküsü) 2'si alınarak tanı konulursa duyarlılık % 86,5 özgünlük % 93,6; 3 kriterin kullanılması halinde duyarlılık % 55,3; özgünlük ise % 99,3 olarak tespit edilmiştir. Ancak 1 yıl sonra Kondi ve arkadaşları tarafından Fransa'daki bir referans merkezinde farklı etnik gruplardan 100 çocuğu içeren çalışmada Yalçınkaya ve arkadaşlarının önerdiği tanı setinden 2 kriter kullanıldığında duyarlılık % 100 özgünlük % 55; 3 kriter kullanıldığında ise duyarlılık % 77; özgünlük ise % 95 olarak tespit edilmiştir. Bu fark etnisitenin önemli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (86).

Genetiğin önem kazanması tanıdaki yeri hakkında daha net kriterlerin üretilme çabası ile sonuçlanmıştır. 2012 yılında Shinar ve arkadaşları taranması gereken mutasyonları tarif etmiş (44), 2015 yılında ise Giancane ve arkadaşları mevcut tanı kriterlerinin yanında genetik tetkiklerin yerini tanımlamışlardır (87). Bu çalışmanın sonucunda ortaya çıkan 8 öneri aşağıdaki gibidir:

1. AAA klinik bir tanıdır; genetik testlerle desteklenebilir fakat ekarte edilemez.

2. M694V homozigot olan hastaların yüksek olasılıkla şiddetli bir fenotip geliştirme riski göz önünde bulundurulmalıdır.

3. Sık görülen mutasyonları homozigot veya compound heterozigot olarak bulunduran ve özellikle M694V mutasyonu veya ekzon 10 üzerinde pozisyon 680 ile 694 arasında mutasyonları olan hastaların daha şiddetli hastalığa sahip olma risklerinin bulunduğu düşünülmelidir.

4. E148Q varyantı sıktır ancak önemi belirsizdir. Tek başına varlığı tanıyı desteklemez.

5. M694V homozigot hastalar erken başlangıçlı hastalık açısından risk altındadır.

6. M694V homozigot olan asemptomatik kişiler değerlendirilmeli ve tedavi seçeneği açısından yakından takip edilmelidir.

7. AAA için 2 patojenik mutasyon bulunduran ancak asemptomatik kişiler, AA amiloidoz açısından risk faktörleri bulundurmaları halinde (ülke, aile öyküsü,

özellikle serum amiloid A proteini olmak üzere yüksek seyreden inflamatuar belirteçler) yakından takip edilmeli ve tedavi göz önünde bulundurulmalıdır.

8. Genetik testin istenme endikasyonu, yorumlanması ve tanı için otoinflamatuar hastalık uzmanlarına danışılması faydalı olabilir.

2.8. Ayırıcı Tanı

AAA özellikle çocukluk çağında akut romatizmal ateş (ARA), idiopatik juvenil artrit gibi tanılar ile karışabilir. 2005 yılında Türkiye'de 2838 hasta üzerinde yapılan çalışmada AAA hastalarında ARA sıklığının % 5 olduğu ve bu durumun AAA'nın artrit atakları ile karışması ile açıklanabileceği belirtilmiştir (32). Akut peritonit tablosu ile prezente olması sebebi ile akut appendisit veya kolesistit ile karışabileceği yine aynı çalışmada appendektomi sıklığının % 19, kolesistektomi sıklığının ise % 1,6 olması ile görülmektedir. Ayrıca karın ağrısı AAA'ya eşlik edebilen HSP ve PAN gibi hastalıklarda da görülebilir. Bunların dışında AAA'nın posterior peritonu tutabilmesi nedeniyle renal kolik ve pelvik inflamatuar hastalık ile karışabileceği de unutulmamalıdır.

AAA ile ayırıcı tanının zor olduğu bir başka durum ise periodik ateşle seyreden diğer otoinflamatuar hastalıklarıdır. TNF reseptör ilişkili periodik sendrom (TRAPS) ateş, serozit, eklem ve kas tutulumu ile seyreder, ancak konjunktivit, periorbital ödem gibi semptomlarla ve daha uzun süren ataklarının (88) steroide yanıt vermesi ile AAA'dan ayrılır. Hiper İmmünglobulin D Sendromu (HIDS) ateş, karın ağrısı, artrit ve döküntü atakları ile seyreder (89) ancak peritonit görülmez ve İmmünglobulin D düzeyleri yüksektir. Muckle-Wells Sendromu ve Ailesel Soğuk Ürtikeri ise daha çok ürtiker benzeri döküntü ile ön plana çıkar (90). Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit sendromu (PFAPA) ise genellikle eşlik eden farenjit ve adenit ile AAA'dan ayrılır (91).

2.9. Tedavi

AAA için kolşisinin kullanılabileceği ilk defa 1972 yılında Goldfinger tarafından 5 hasta üzerinde gösterilmiş (92), sonrasında çift kör (93) ve kontrollü

çalışmalarla atak sıklığını azaltabileceği saptanmıştır (69). 1986 yılında ise amiloidozu önleyebileceği gösterilmiştir (70).

Kolşisinin yan etkileri arasında yer alan kemik iliği baskılanması, myopati ve özellikle doz aşımında görülen diyare ile terapötik aralığının dar olması ilk başta ilaç konusunda çekingen davranılmasına sebep olsa da, zamanla ilacın oldukça güvenli olduğu ve süt çocuklarında bile güvenle kullanılabileceği anlaşılmıştır (94). Erişkinler için önerilen doz 1-3 mg arasındadır ve dozun nasıl düzenlenmesi gerektiği ile ilgili kanıta dayalı veriler mevcuttur (95).

Mikrotübüller üzerinden etki göstererek inflamasyonu baskılayıcı bir özelliğe sahip olan kolşisine (96) yanıt değişkendir. Hastaların % 60'ı kolşisine tam remisyonla cevap verirken, % 20-30'u atak sıklığında belirgin azalma ile yanıt verir, ancak küçük bir grup hastanın atakları kolşisin ile hiç azalmamaktadır (66). Kolşisine alternatif ilaçlar olarak biyolojik ajanların gündeme gelmesiyle kolşisine yanıt daha önemli hale gelmiş ve yanıtın objektif olarak değerlendirilebilmesi için bir ölçek geliştirilmiştir (97).

Pyrin proteininin IL-1beta üzerinde etkili olduğundan yola çıkılarak biyolojik ajanlar da AAA için kullanılmaya başlanmıştır. IL-1reseptör antagonisti olan anakinra kolşisine dirençli AAA hastalarında kullanılmaktadır. Anakinra ile ilgili AAA'da kontrollü çalışma bulunmasa da hem erişkinler (98), hem de çocuklarda (99) çok sayıda vaka raporu ve vaka serisi mevcuttur. IL-1betaya karşı IgG1 monoklonal antikoru olan canakinumab ile AAA hastası çocuklar üzerinde yapılmış bir çalışma olumlu sonuçlar göstermektedir, fakat daha çok hasta üzerinde tekrarlanması gerekmektedir (100). Biyolojik ajanlar arasında AAA ataklarına yönelik tek randomize kontrollü çalışma rilonacept ile yapılmıştır. Rilonacept çocuk ve erişkinlerin karışık olarak alındığı ve az hasta sayısına sahip bu çalışmada AAA için etkin görünmektedir (101).

2.10. Prognoz

AAA için kolşisin kullanılmaya başlandıktan sonra hastalığın seyrinde belirgin bir değişim ortaya çıkmıştır. Kolşisin öncesi dönemde amiloidoz sıklığından "Komplikasyonlar" bölümünde bahsedildi. Amiloidoz sıklığının belirgin olarak

azaldığı günümüz koşullarında AAA ve mortalite ilişkisini inceleyen iki önemli çalışma mevcuttur.

9 Eylül Üniveriste Hastanesi'nin ilgili kliniklerine 1992-2009 yılları arasında başvuran 587 erişkin hastanın % 6,3'ünde biyopsi ile teyit edilmiş amiloidoz saptandığı; 6 yıllık takip sonrası (2-10 yıl) 14 hastanın öldüğü bildirilmiştir. Mortalite üzerindeki en önemli belirleyicinin amiloidoz olduğu fakat AAA hastalarının mortalitesinin yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş Türkiye toplumunun geri kalanı ile farklı olmadığı saptanmıştır (72).

2103 yılında Twig ve arkadaşları 1,25 milyon hasta üzerinde retrospektif kohort oluşturmuş, bunların arasında 1225 AAA hastası olduğu tespit edilmiştir. İki grubun mortalitesinin karşılaştırmasında erkek AAA hastaları için risk oranı 1.70; kadın AAA hastaları için ise 2,48 olarak tespit edilmiştir. Erkek hastaların % 35'i, kadın hastaların % 60'ı ise amiloidoz sebebi ile ölmüştür. Çok değişkenli analizde mortalitenin tek belirleyicisinin amiloidoz olduğu saptanmıştır. Türkiye'de yapılan çalışma ile mortalite açısından farklı çıkan sonuçlar ise daha uzun takip süresi, çalışmaya alınma esnasında görece sağlıklı olanların seçilmiş olması ve ölüm oranının belirli bir kontrol grubu ile kıyaslanmış olmasına bağlanmıştır (23).

2.11. Ailesel Akdeniz Ateşi ve İskemik Kalp Hastalığı

2.11.1. İskemik kalp hastalıkları ve ateroskleroz

Kalp ve dolaşım sistemi hastalıkları tüm dünyadaki ölümlerin en sık sebebini oluşturmaktadır. Yalnızca iskemik kalp hastalıkları ise tüm kanserlere bağlı ölümlere yakın sayıda ölüme sebep olmaktadır. İskemik kalp hastalıkları ve inme 1990'larda her 5 kişiden 1'inin ölümüne sebep olurken, 10 yıl sonra bu oran 1/4'e kadar yükselmiştir (1). Yaşa göre standardize edilmiş mortalite ve yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı (DALY) konusunda ise yine benzer bir durum söz konusudur (102). İskemik kalp hastalıkları, sıklığındaki global düşüşe rağmen (2), yaşlanma ve nüfus artışı sebebi ile hala mortalite ve DALY açısından en üst sırada yer almaktadır (103).

Yaklaşık 30 yıl önce damar duvarındaki lipid birikimi (3) ve endotel hasarına karşı gelişen düz kas hücresi proliferasyonunun aterosklerozu açıklayabileceği düşünülüyordu (104). Bu dönemde iskemik kalp hastalığının risk faktörleri olan

hipertansiyon ve hiperlipideminin kontrol altına alınması ile hastalığın 20. yüzyılın sonunda elimine edilebileceği sanılıyordu (5). Ancak durumun düşünüldüğü kadar kolay olmadığı ve patofizyolojinin çok daha komplike olduğu zamanla anlaşıldı. İntimadaki inflamatuar hücreler 1858 yılında Virchow tarafından gösterilmiştir, ancak 1980'lerin ortalarından itibaren gerçek anlamda inflamasyonun rolü anlaşılmaya başlandı (4). Birbiri ardına yapılan çalışmalarla immün sistemin ateroskleroz üzerinde belirleyici rolü olduğu ve aterosklerotik plak içerisinde lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi doğal ve kazanılmış immün sistemin neredeyse tüm hücrelerinin görülebildiği anlaşıldı (4,105).

2.11.2. Romatolojik hastalıklar ve ateroskleroz

Aterosklerozun inflamasyon ile ilişkisi konusundaki literatür büyüdükçe romatolojik hastalıkların ateroskleroz ile ilişkisi gündeme gelmiştir. Aslında romatoid artritin mortalitesinin genel populasyona göre yüksek olduğu (106) ve romatoid artritteki kardiyovasküler ölümlerin genel populasyondan daha yüksek olduğu zaten biliniyordu (107). Benzer şekilde AS, PsA (7) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi hastalıklarda da kardiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir (108).

2001 yılında yapılan 2 farklı çalışmada ise RA (6) ve SLE'deki (109) artmış kardiyovasküler risk ortaya konmuş ve bu riskin geleneksel risk faktörleri ile açıklanamayacağı öne sürülmüştür. Bu durumun da romatolojik hastalıklardaki artmış inflamasyonun aterosklerozla ilişkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Mevcut risk faktörleri ile RA ve SLE gibi hastalıklardaki kardiyovasküler riskin ortaya konulamaması European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından RA, AS veya PsA'sı olan hastaların kardiyovasküler risk yönetimi ve kardiyovasküler risk skoru ile ilgili bir kılavuz yayınlanmasına sebep olmuştur (9). Ancak bu kılavuzun yeterliliği ile ilgili tartışmalar mevcuttur (10) ve subklinik aterosklerozun karotis intima media kalınlığı (KIMK) ölçümü gibi metodlarla daha erken tespit edilmesi ve bu skorlara entegre edilmesi gerektiği görüşü dile getirilmiştir (11).

2.11.3. Subklinik aterosklerozun gösterilmesinde karotis intima media kalınlığı ölçümü

İskemik kalp hastalıklarının mortalite ve morbidite yükü göz önünde bulundurulduğunda aterosklerozun semptomatik hale gelmeden gösterilmesi önem kazanmıştır. Subklinik aterosklerozun gösterilmesi veya kişinin kardiyovasküler olay riskinin hesaplanmasında karotis intima media kalınlığının ölçümü başarılı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (25). Ultrasonografi ile KIMK ölçümünün özellikle orta riskli hastalar için kullanılabileceği düşünülmektedir (110). Subklinik aterosklerozun gösterilmesinde diğer yöntemlerden interadventisya karotis çapı ölçümü KIMK ölçümü kadar duyarlıdır, (111) ancak romatoid artrit hastalarında KIMK ölçümü koroner arter kalsifikasyon skoruna göre daha anlamlı bulunmuştur (26). KIMK ölçümü kolaylığı, maliyeti, radyasyon maruziyetine sebep olmaması dolayısıyla ilgi çeken bir yöntem haline gelmiş RA (26), AS (112), (27), (113), (114) ve PsA (28) gibi romatolojik hastalıklarda kullanımı ile ilgili genişleyen bir literatür oluşmuştur.

2.11.4. Ailesel akdeniz ateşi, subklinik inflamasyon ve karotis intima media kalınlığı

Ailesel akdeniz ateşi yalnızca ataklar esnasında değil, atakların arasındaki dönemde de artmış bir inflamasyonla seyretmektedir. AAA'daki subklinik inflamasyon hakkında çok sayıda çalışma mevcuttur. Atak dışı dönemlerde CRP (115), SAA (116), Lipoprotein A ve Homosistein (117), IL-6 (118), IL-8 (119), IL-10 (120), TNF (118), IFN gamma (121), T hücreler (122) ve başka birçok inflamatuar parametrenin arttığı bilinmektedir (24).

Hastalığın ataklarla sınırlı olmadığını bilmek artmış inflamasyonun kardiyovasküler risk açısından ne anlama gelebileceği konusunda merak uyandırmaktadır. AAA'da KIMK ölçümü 2006-2015 yılları arasında Türkiye'den 6 farklı çalışmada değerlendirilmiştir (29,123-127). Bunlardan bir tanesi çocuklar üzerinde (125), birinde çocuk ve erişkin karışıktır (29), diğer 4 tanesi ise erişkin populasyonu hasta grubu olarak almıştır. Sarı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada iki grubun KIMK arasında fark saptanmamış, durum hastaların yaşının genç olması ve düzenli kolşisin kullanımı gibi faktörlerle açıklanmıştır (126). Diğer

5 çalışmada ise AAA grubunun sağlıklı kontrollere göre daha yüksek KIMK değerlerine sahip olduğu görülmüştür. 2009 yılında Uğurlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAA, SLE ve sağlıklı kontrolden oluşan 100'er kişilik 3 grupta hem AAA hem de SLE grubunun KIMK sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş, AAA ve SLE grubunun KIMK benzer bulunmuş; ancak karotiste aterosklerotik plak sıklığı yalnızca SLE grubunda fazla gözlenmiştir (124).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Örnekleminin Tanımlanması

Çalışma Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Romatoloji ve Genel Dahiliye kliniklerinde 1.10.2014 ile 1.10.2015 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol kodu: 09.2014.0230).

Çalışma grubu olarak romatoloji polikliniğine başvurmuş olan 20-60 yaş arasında klinik olarak AAA tanısı almış ardışık hasta, kontrol grubu olarak ise genel dahiliye polikliniğine inflamatuar hastalık ön tanısı ya da tanısı dışında şikayetlerle başvurmuş ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 60 kişi alınmıştır.

Diabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), Kronik Böbrek Hastalığı (Kreatinin > 1,3 mg/dL) ve iskemik kalp hastalığı (myokard enfarktüsü öyküsü, tipik angina şikayeti olanlar, koroner anjiografi, efor testi veya myokard perfüzyon sintigrafisi gibi yöntemlerle koroner arter darlığı tespit edilmiş kişiler) ve başka bir inflamatuar hastalığı bulunan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların var ise ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar kendilerine sorularak not alınmıştır.

3.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Takip, Bilgilendirme ve Onam Formları

Her iki grubun katılımcılarına kendileri için hazırlanmış olan bilgilendirme formu (EK-2, 3) verilerek katılımcıların yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır (EK-4).

Katılımcılar ile görüştükten ve dosyalarını inceledikten sonra takip formu doldurulmuştur (EK-5). Katılımcıların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar formun ilgili kısımlarına kaydedilmiştir.

Katılımcıların sistolik ve diastolik tansiyonları oturur vaziyette en az 15 dakika dinlendikten sonra Omron M3 dijital tansiyon aleti ile ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Ayrıca katılımcıların boy ve kiloları ölçülmüştür.

Her iki grubun rutin muayene sebebi ile son 1 hafta içerisinde saat 08.00-09.00 arasında aç olarak yapılmış açlık kan şekeri, kreatinin, CRP, Sedimentasyon ve lökosit sayıları kaydedilmiştir. Total kolesterol, LDL, HDL ve Trigliserid ölçümleri

ise son 6 ay içerisindeki ölçümlere bakılarak kaydedilmiştir. CRP değeri <5mg/dL negatif kabul edilmiştir.

Hasta gurubunun tanı alma tarihi, kolşisin kullanmaya başlamadan önceki atak sıklığı ve kolşisin kullanmaya başladıktan sonraki atak sıklığı kaydedilmiştir. Daha önceden yapılmış olan MEFV gen mutasyonları yine formun ilgili kısımlarına kaydedilmiştir.

Hasta grubunun biyokimyasal verileri en az 1 aydır akut atak geçirmedikleri dönemde toplanmıştır.

3.3. Hasta Grubunda Kullanılan Ölçekler

AAA'da hastalık şiddeti F-SS-2 skoru ile belirlenmiştir (EK-6). Bu skor bir atakta birden fazla bölgenin tutulması, hastalık süresince 2'den fazla bölgeninn tutulması, remisyon için gerekli kolşisin dozunun 2 mg veya üzerinde olması, hastalık süresi boyunca 2 veya daha fazla plöritik atak olması, hastalık süresince 2 veya daha fazla erzipel benzeri eritem ataklarının görülmesi ve hastalık başlangıç yaşının 10 yaş veya altında olması kriterlerinden oluşmaktadır. 1 ve daha az kriter var ise 'hafif', 2 kriter varsa 'orta', 3 kriter veya daha fazlası var ise 'şiddetli' hastalık olarak kategorilere ayrılmıştır. F-SS-2 ölçeği şiddetli hastalığı şiddetli olmayandan ayırmak konusunda ≥ % 92 duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir ancak hafif ve orta şiddette hastalığı ayırmak konusundaki duyarlılığı % 80 ve özgünlüğü ≥ %89'dur (128).

3.4. Kardiyovasküler Risk Skorları

Çalışmada katılımcıların kardiyovasküler mortalite riskini tahmin edebilmek için 3 farklı risk skoru kullanılmıştır.

Framingham çalışmasının verileri ışığında (129) 2008 yılında oluşturulan ölçekte (130) hastaların risk durumları yaş, cinsiyet, total kolesterol, HDL, sistolik kan basıncı, sigara kullanımı ve antihipertansif ilaç kullanıp kullanmadığına göre hesaplanmaktadır. Sonuç olarak gelecek 10 yıl içerisinde kardiyak olay gelişme ihtimali sunulmaktadır.

American College of Cardiology (ACC) (131) ve American Heart Association (AHA) 2013 yılında yaş, cinsiyet, ırk, sigara kullanımı, diyabet durumu, antihipertansif kullanımı, total kolesterol, HDL, sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümlerine dayanan başka bir risk skoru önermiştir (132). Sonuç olarak 10 yıl içerisinde kalp hastalığı ya da inme geçirme riski ortaya konmaktadır.

SCORE ise Avrupa ülkelerinde kardiyovasküler riskin ön görülebilmesi amacı ile oluşturulmuştur (133). Ülkeler yüksek ve düşük risk olarak sınıflandırılmış ve her iki grup için farklı risk skoru tabloları hazırlanmıştır. Türkiye yüksek riskli ülke olarak nitelendirilmiştir. Kullanılan parametreler yaş, cinsiyet, total kolesterol, HDL, sistolik tansiyon ve sigara kullanımıdır, ayrıca HDL, ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü diyabet öyküsü modifiye edici faktörler olarak tanımlanmıştır.

Her üç risk skoru için çevrimiçi hesaplama araçları ile tüm katılımcıların kardiovasküler riskleri hesaplanmıştır (134), (135), (136).

3.5. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

KIMK ölçümü Ultrasonografi (USG) ile gerçekleştirilen noninvaziv bir yöntemdir. Radyasyon maruziyeti olmaması sebebi ile risk tahmini için kullanılan bilgisayarlı tomografi ile koroner arter kalsifikasyonu ölçümü gibi yöntemlere kıyasla kullanım kolaylığı sağlamaktadır. İntima media kalınlığı (IMK) ölçümünün kardiyovasküler riskin tahmin edilmesi konusunda başarılı olduğu gösterilmiştir (25). Ayrıca kardiyovasküler mortalitenin tespit edilmesinde bağımsız bir gösterge olarak öne çıkmaktadır (111). Diğer kardiyovasküler risk skorlarına entegre edilmesi halinde bu skorlara ek katkı sağlamaktadır (111).

Esaote MyLab™70 XVision marka USG cihazı, 13-4 MHz lineer prob ile KIMK ölçülmüştür. Tüm hastaların IMK ölçümü tek bir kişi tarafından gerçekleştirilmiştir. Önce sağ ve sol ana karotis ve proksimal internal karotis plak varlığı açısından tarandıktan sonra karotis bulbusun 2 cm proksimalinde 3 farklı alandan intima- media kalınlığı ölçülerek her iki taraf için kaydedilmiştir. Sonrasında ayrı ayrı iki taraf için ortalamalar alınarak en sonunda iki tarafın ortalaması hesaplanmıştır. Lümeni % 50'den fazla daraltan veya IMK'nın >1,3 mm olduğu durumlar plak olarak kabul edilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Tüm verilerin analizi SPSS yazılımı üzerinde yapıldı. (IBM SPSS Statistics Version 20).

Sayısal değişkenlerin normal dağılımı çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) için z skoru hesaplanarak yapıldı. Z skorunun -2,56 ile +2,56 arasında olduğu durumlar normal dağılım olarak kabul edildi. Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma şeklinde; normal dağılmayan değişkenler ortanca ve çeyreklerarası aralık (interquartile range-IR) olarak sunuldu.

Hasta grubunun KIMK ölçümlerinin F-SS-2 skoruna göre hafif, orta ve şiddetli biçiminde ayrılmış olan gruplar arasındaki karşılaştırılması için normal dağılımın sağlandığı görüldükten ve değişkenliğin Levene testi ile homojen olduğunun gösterilmesinden sonra one-way ANOVA ile yapıldı.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki kare testi; normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması için student t-test, normal dağılmayan sayısal değişkenler veya ordinal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Normal dağılım gösteren, aralarında doğrusal bir ilişki olan iki sayısal değişken arasındaki korelasyon Pearson testi ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen, aralarında doğrusal bir ilişki olmayan fakat monoton bir ilişki gösteren sürekli değişkenlerin korelasyonu ve ordinal değişkenlerin korelasyonu Spearman testi ile yapıldı.

Birçok değişkenin eş zamanlı korelasyonu için ise çoklu regresyon testi kullanıldı.

14. BULGULAR

4.1. Hasta Grubunun Tanımlanması

Çalışmada incelenen 60 AAA hastasının 29'u erkek 31'i kadındı. Ortalama yaş 36,50 ±(9,65) idi. AAA tanısı aldıktan sonra geçen ortanca süre 102 ay (IR=138) olarak saptandı. Hastaların tamamı kolşisin kullanmaktaydı. 1 hasta ayrıca anakinra kullanmaktaydı. Kulanılan ortalama kolşisin dozu 1,62 mg ±(0,38), kolşisin kullanmaya başlamadan önceki yılda geçirilen atak sayısı ortanca 12 (IR=12), kolşisin kullanmaya başladıktan sonraki yılda geçirilen atak sayısı 1 (IR=2) olarak tespit edildi.

M694V homozigot hastalar AAA grubundaki en sık mutasyonu oluşturuken (%23,3); ikinci sırada M694V heterozigot hastalar bulunmaktaydı (%16,6). AAA hastalarının mutasyon dağılımları Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3. AAA hastalarının mutasyon dağılımları

Mutasyon	Sıklık (Sayı)	Sıklık (Yüzde)
Compound Heterozigot[a]	17	% 28,3
M694V Homozigot	14	% 23,3
M694V Heterozigot	10	% 16,6
M680I Homozigot	2	% 3,3
Diğer[b]	12	% 20
Yok	5	% 8,3
Toplam	60	% 100

a. M694V-R202Q 4 kişi, M694V-V726A 3 kişi, M680I-R761H 3 kişi, M694V-R202Q-M680I 2 kişi; M694V-M680I, M694V-R761H, M694V-Q148Q, M694V-R202Q-V726A, M694V-R202Q-R761H 1'er kişi.
b. R202Q heterozigot 7 kişi, R761H heterozigot 2 kişi; R202Q homozigot, M680I heterozigot, E148Q heterozigot 1'er kişi.

F-SS-2 hastalık şiddeti skoruna göre hastaların ortanca sonucu 2 (IR=2) idi; sonuç olarak ise hastaların % 48,3'ü hafif, % 21,7'si orta, % 30'u ise şiddetli hastalık olarak kategorize edildi.

4.2. Grupların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri kıyaslandığında grupların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik tansiyon, lipid ölçümleri, lökosit sayıları ve CRP pozitifliği sıklığı açısından benzer olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı tek farklılık sedimentasyon hızı olarak saptandı (Tablo-4).

Tablo-4. Grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması[a]

	AAA	**Kontrol**	**p**
Yaş	36,50 ±(9,65)	36,83 ±(8,72)	0,843
Cinsiyet (E/K)	30/30	29/31	0,855
Sigara Kullanımı	29 (%48,3)	28 (%46,7)	0,855
VKİ (kg/m2)	25,24 ±(3,55)	25,45 ±(4,50)	0,777
Sistolik Tansiyon (mm Hg)	124,50 (IR=19)	121 (IR=16)	0,488
Diastolik Tansiyon (mm Hg)	75,75 ±(11,06)	75,87 ±(12,45)	0,969
Total Kolesterol (mg/dL)	179,85 ±(33,27)	179,20 ±(25,80)	0,905
LDL (mg/dL)	110,12 ±(26,78)	110,13 ±(19,67)	0,997
HDL (mg/dL)	45,03 ±(11,34)	44,93 ±(7,94)	0,955
Trigliserid (mg/dL)	112,5 (IR=69)	125 (IR=55)	0,725
Lökosit (x103/mm3)	6801 ±(1513)	6680 ±(1406)	0,649
Sedimentasyon (mm/saat)	17,68 ±(11,30)	9,73 ±(4,36)	<0,001
CRP pozitifliği (mg/dL)	18 (%30)	20 (%33)	0,845

a. Sistolik tansiyon ve trigliserid için ortanca ve parantez içinde çeyreklerarası aralık (interquartile range), diğer sayısal değişkenler için ortalama ve parantez içinde standart sapma verildi.

4.3. Grupların Kardiyovasküler Risk Skorlarının ve Karotis İntima Media Kalınlıklarının Karşılaştırılması

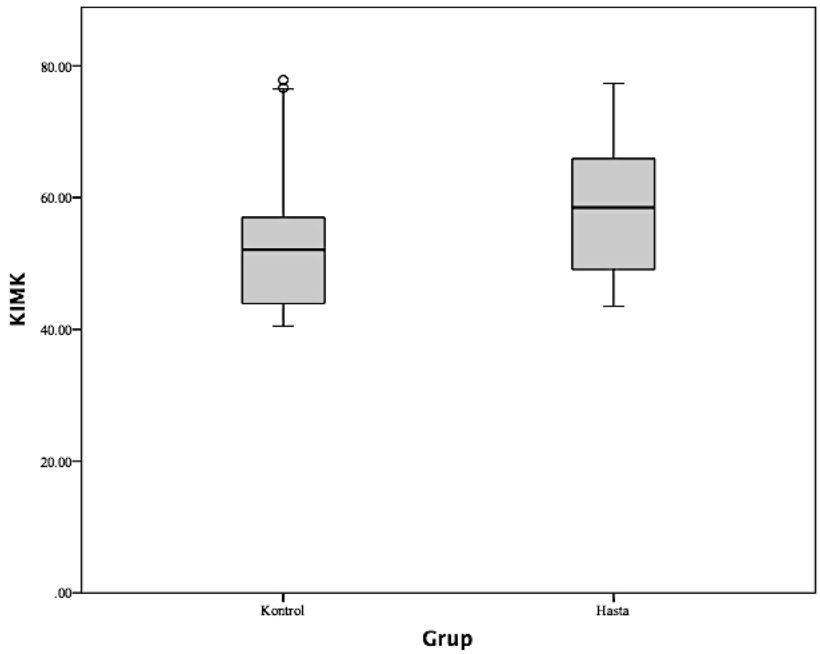
Kardiyovasküler risk skorları kıyaslandığında SCORE, Framingham risk skoru ve ACC/AHA risk skorlarının hasta ve kontrol grubunda benzer olduğu tespit edildi.

Tablo-5. Grupların kardiyovasküler risk skorlarının karşılaştırılması[a]

Kardiyovasküler Risk Skoru	AAA	Kontrol	p
SCORE	0 (IR=1)	0 (IR=1)	0,599
Framingham	1 (IR=4)	1 (IR=2)	0,547
ACC/AHA	1,80 (IR=2,7); 2,49 ±(2,93)	4,44 (IR=3,1); 2,36 ±(2,10)	0,929

a. SCORE ve Framingham için ortanca, ACC/AHA için hem ortalama hem de ortanca değerler verilmiştir.

Hasta grubunun ortanca karotis intima media kalınlığı (0,585 mm; IR= 0,171); kontrol grubuna (0,520 mm; IR= 0,132) göre daha yüksek tespit edildi, p= 0,002.



Şekil-1. Grupların KIMK açısından karşılaştırılması

Yalnızca hasta grubunun içinde yapılan one-way ANOVA ile F-SS-2 skoruna göre hafif, orta ve şiddetli hastaların KIMK ölçümleri karşılaştırıldı. Hastalık şiddeti hafif olan grubun ortalama KIMK ölçümü 0,579 mm ±(0,100), orta olan grubun ortalaması 0,535 mm ±(0,071), şiddetli olan grubun ortalaması ise 0,618 mm ±(0,087) olarak saptandı. Üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi, $F(2,57)= 3,141$, $p= 0,051$. Bu sebeple hastalık şiddeti skoru hafif ve orta olanlar birleştirilerek hastalar yeniden kategorize edildi. Sonrasında yapılan t-test sonucuna göre ise şiddetli hastalığı olanların KIMK ölçümlerinin ortalamasının 0,618 (±0,087); geri hastaların KIMK ortalamasına göre 0,565 (±0,093) istatistiksel olarak anlamlı olacak biçimde daha yüksek olduğu saptandı, $p= 0,045$.

4.4. KIMK ile Korelasyon Gösteren Değişkenler

Tüm katılımcılar için KIMK ile korelasyon gösteren parametreler incelendi (Tablo-6). Bu değişkenlerde yaş ile KIMK kuvvetli korelasyon göstermektedir. Sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, sedimentasyon hızı, CRP pozitifliği, SCORE, Framingham risk skoru ve ACC/AHA risk skoru KIMK ile orta kuvvette korelasyon göstermektedir. KIMK ile düşük kuvvette fakat istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteren değişkenler ise total kolesterol ve trigliserid olarak saptandı. Cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, LDL, HDL ve lökosit sayısı ile KIMK arasında ise korelasyon olmadığı tespit edildi.

KIMK ile tekli değişken analizinde anlamlı şekilde korelasyon gösteren parametreler daha sonra 'çoklu regresyon' modeli ile değerlendirildi (Tablo-7). Çoklu bağlantıya (multicollinearity) sebep olan sistolik ve diastolik tansiyondan ikincisi, SCORE ile Framinghamdan birincisi modele alınmadı. Oluşturulan modelde Durbin-Watson testi ile rezidüellerin bağımsızlığı gösterildi (1,838). Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasında doğrusal bir ilişki olduğu tüm değişkenler için gösterildi. Eşvaryanslılık oluşturulan grafik ile onaylandı. Oluşturulan model KIMK'yi istatistiksel olarak anlamlı biçimde kestirmekteydi, $F(8,111)= 15,206$, $p< 0,001$, düzeltilmiş $r^2= 0,488$. Modelde incelenen 10 değişken içinde yalnızca yaş ve CRP pozitifliği KIMK ile korelasyon göstermeye devam etti.

Tablo-6. KIMK ile korelasyon[a]

	Karotis İntima Media Kalınlığı	
	r/rho	**p**
Yaş*	0,613	<0,001
Cinsiyet	-0,087	0,347
Sigara Kullanımı	0,076	0,407
Vücut Kitle İndeksi	0,145	0,115
Sistolik Tansiyon*	0,251	0,006
Diastolik Tansiyon*	0,361	<0,001
Total Kolesterol*	0,186	0,042
LDL	0,102	0,268
HDL	0,028	0,757
Trigliserid*	0,195	0,033
Lökosit	-0,174	0,057
CRP pozitifliği*	0,427	<0,001
Sedimentasyon*	0,354	<0,001
SCORE*	0,345	<0,001
Framingham*	0,370	<0,001
ACC/AHA*	0,342	<0,001

a. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, CRP pozitifliği, vücut kitle indeksi, diastolik tansiyon, total kolesterol, LDL ve lökosit sayısı için r; diğerleri için rho değeri verilmiştir. * ile işaretli olan değişkenlerde istatistiksel anlamlılık mevcuttur.

Tablo-7. Çoklu regresyon modelinin özeti

Değişken	*B*	SE_B	Beta	p
Sabit	23,349	6,851	-	0,001
Yaş*	0,517	0,096	0,438	<0,001
Sistolik Tansiyon	0,094	0,049	0,146	0,056
Total Kolesterol	-0,021	0,026	-0,058	0,428
Trigliserid	0,001	0,019	0,005	0,952
Sedimentasyon	0,154	0,090	0,134	0,092
CRP*	6,048	1,726	0,261	0,001
SCORE	1,236	1,427	0,074	0,388
ACC/AHA	0,411	0,324	0,097	0,208

* KIMK ile anlamlı korelasyon gösteren değişkenler

4.5. Ailesel Akdeniz Ateşi Grubunda KIMK ile Diğer Korelasyonlar

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında tanıdan bu yana geçen süre ve kolşisin başlanmadan önceki dönemde geçirilen atak sıklığı ile KIMK arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Kolşisin kullanmaya başladıktan sonraki atak sıklığının ise KIMK ile korelasyon gösterdiği tespit edildi. Ancak kolşisin sonrası atak sıklığı ile CRP (r= -0,154; p= 0,240) veya sedimentasyon arasında (r= -0,039;p= 0,766) korelasyon olmadığı saptandı.

F-SS-2 şiddet skoru ile KIMK arasında korelasyonun gösterilebilmesi için iki değişken arasındaki grafikte monoton ilişki sağlanmadığından ve F-SS-2 şiddet skorunun hafif ile orta şiddetli hastalığı ayırmadaki duyarlılığının düşük olması da göz önünde bulundurularak, hafif ve orta şiddetteki değerler tek kategoride birleştirildi. Bu şekilde F-SS-2 ile KIMK'nin orta düzeyde korelasyon gösterdiği tespit edildi (Tablo-8).

Tablo-8. AAA grubunda KIMK ile korelasyon

		KIMK
Parametre	**rho/r***	**p**
Tanıdan bu yana geçen süre	-0,032	0,810
Kolşisin öncesi atak sıklığı	0,082	0,534
Kolşisin sonrası atak sıklığı	0,400	0,002
F-SS-2	0,260	0,045

* F-SS-2 için r diğerleri için rho verilmiştir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda AAA hastaları ile sağlıklı insanlarda karotis intima media kalınlıkları ve kardiyovasküler risk skorları karşılaştırıldı. Ayrıca KIMK ile korelasyon gösteren değişkenler incelendi.

Araştırmanın sonucunda AAA hastalarının KIMK'sı sağlıklı insanlara göre daha yüksek, ancak üç farklı kardiyovasküler risk skorunun iki grup arasında benzer olduğu saptandı. Yapılan çoklu regresyon modelinde yaş ve CRP pozitifliğinin KIMK ile korelasyon gösterdiği tespit edildi. AAA hastalarına özel olarak bakıldığında ise, tek değişkenli analizde kolşisin kullanımı sonrası atak sıklığı ile F-SS-2 hastalık şiddeti skorunun KIMK ile korelasyon gösterdiği saptandı. Çalışmamız AAA hastalarının karotis intima media kalınlıklarının incelendiği çalışmalar arasında kardiyovasküler risk skorlarının çalışmaya katılması ve F-SS-2 skorunun uygulanması açısından yenilikler içermektedir.

KIMK'nın AAA hastalarında daha yüksek olmasına rağmen kardiyovasküler risk skorlarının iki grup arasında farklı olmaması geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin AAA'daki inflamasyonu yansıtmadığını gösterebilir. Romatoid artrit (137) ve SLE gibi hastalıklarda bu durum açıkça ortaya konulmuştur (109). AAA hastalarında bu durum henüz netlik kazanmamakla birlikte benzer bir eğilim olduğu söylenebilir.

Artmış karotis intima media kalınlığı klinikte doğrudan artmış kardiyovasküler mortalite riski anlamına gelmeyebilir. AAA ile iskemik kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. AAA ile mortalite ilişkisini inceleyen çalışmada Twig ve arkadaşları AAA'da mortalitenin genel populasyona göre artmış olduğunu ve bunun amiloidoza bağlı olduğunu ortaya koymuşlardır (23). Retrospektif kohorttaki 1,25 milyon hastanın 1225'inde AAA saptanmış, AAA hastalarının 30 yıllık takip sürecinde 25'i ölmüştür. Ancak muhtemelen genç hasta yaşı ve AAA grubunda ölen hasta sayısının düşük olması sebebi ile iskemik kalp hastalıklarına bağlı ölümlerden bahsedilmemiş ve artmış mortalitenin tek belirleyicisi olarak amiloidoz ortaya konmuştur. Akar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise 6 yıllık takipte 587 AAA hastasından 14'ü ölmüştür. Tek değişkenli analizde iskemik kalp hastalıkları mortalite ile ilişkili görünse de çok değişkenli analizde

yalnızca amiloidoz mortalite ile ilişkili olarak saptanmıştır. Ayrıca AAA hastalarının mortalitesi yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş genel Türkiye populasyonun mortalitesi ile benzer çıkmıştır (72).

AAA'da iskemik kalp hastalıklarının prevalansı ile ilgili olarak Langevitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 40 yaş üstü 290 AAA hastası; aynı çevresel faktörlere maruz kalmaları sebebi ile AAA hastalarının eşleri (233 hasta) ve RA, PsA, üveit ve çeşitli dermatozlar gibi inflamatuar hastalığı bulunan 126 hasta ile karşılaştırılmıştır. AAA grubundaki hastaların iskemik kalp hastalığı sıklığı, eşleri ve İsrail'deki genel iskemik kalp hastalığı sıklığı ile benzer, inflamatuar hastalık grubuna göre ise daha düşük saptanmıştır (138). Ancak bu çalışmalara rağmen AAA hastalarında kardiyovasküler mortalite riskinin artabileceğini dolaylı olarak da olsa gösteren çalışmalar mevcuttur. Grimaldi ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada 20-46 yaş arasında akut myokard enfarktüsü geçiren 121 hasta, yaş açısından eşleştirilmiş 196 sağlıklı kontrol ve Sicilya'da yaşayan 100 yaş ve üzerindeki 68 kişi ile M694V mutasyonu sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. 100 yaş ve üstü gruptaki hastalarda mutasyon sıklığı % 4, sağlıklı kontrol grubunda sıklık % 6 iken myokard enfarktüsü geçiren grupta bu sıklık % 12 olarak saptanmıştır. Buna göre M694V mutasyonunun varlığının iskemik kalp hastalığı ve erken mortalite açısından önemli olabileceğini öne sürmüşlerdir (139). Çalışkan ve arkadaşları ise AAA hastalarında koroner aterosklerozun erken belirteçlerinden olan koroner akım rezervinin daha düşük olduğunu ve daha fazla diastolik disfonksiyon olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak AAA hastalarında koroner mikrovasküler fonksiyonun bozulduğunu tespit etmişlerdir (140).

Ancak dolaylı belirteçlerin ne anlama geldiği konusu tartışmaya açıktır. Karotis intima media kalınlığı ölçümü subklinik aterosklerozun gösterilmesi ve gelecekteki kardiyovasküler olayların tahmin edilmesi konusunda etkili bir yöntemdir. Ancak mevcut geleneksel risk skorlarına eklendiğinde ek bir fayda sağlayıp sağlamadığı konusunda zıt sonuçlara ulaşan meta analizler mevcuttur (111,141). Ayrıca diyabetik hastalardaki karotis intima media ölçümünün Framingham kardiyovasküler risk skoruna bir katkısı olmadığına dair bir çalışma mevcuttur (142). Inaba ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ise KIMK ölçümünün bu konudaki başarısı inkar edilmese de plakların gösterilmesinin daha etkili bir yöntem olduğunu sonucu

çıkarılmıştır (143). Subklinik aterosklerozun gösterilmesi ile ilgili olarak KIMK diğer yöntemlerle de kıyaslanmıştır. Folsom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (144) gelecekteki kardiyovasküler olayların tahmin edilmesi konusunda koroner arter kalsifikasyonunun bilgisayarlı tomografi ile ölçümü ile karşılaştırılmış ve koroner arter kalsifikasyonu kadar başarılı olmadığı gösterilmiştir. Ancak Corrales ve arkadaşları (26) RA hastalarında KIMK ölçümünün koroner arter kalsifikasyonuna göre daha hassas olduğunu göstermişlerdir. Hangisinin daha başarılı olduğu konusundaki bu birbirine zıt çalışmalar yine de kardiyovasküler riski yansıtmak konusunda iki yöntemin de etkili olduğunu ortaya koymuştur. Koroner arter hastalığının tespitinde ise koroner MR daha etkili bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (145). Karotis intima media kalınlığı ölçümü ile ilgili olarak geniş bir literatür bulunsa da ölçüm yöntemi ile ilgili belirgin farklılıklar mevcuttur (25). Karotis intima media ölçümünün katkı sağladığı en önemli grup ise risk skorları ile orta-riskli kabul edilen hastalar olarak karşımıza çıkmaktadır (110).

KIMK ile ilgili çalışmaların çok büyük bir kısmının yaşlı populasyonda yapılmış olması ise genellenebilirlik anlamında sorun teşkil etmektedir. Birçok meta-analizin sonucu orta yaş veya üstü hasta gruplarının incelendiği çalışmalara dayanmaktadır. Ancak 2006'da Lorenz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 yaş altı ±(ortalama yaş: 38,7;7) ve 50 yaş üstü grup (ortalama yaş: 60,8;7,2) kendi aralarında kıyaslanmış ve daha genç hasta gruplarında da etkili olabileceği ortaya konulmuştur. Ayrıca özellikle genç hastalarda diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır (146, 147, 148). Bu sebeple tüm tartışmalarıyla birlikte KIMK ölçümünün kardiyovasküler riskin ortaya konulmasında etkili bir yöntem olduğu düşünülebilir.

Pubmed ile "intima" ve "familial mediterranean fever" ile "carotid intima media" ve "familial mediterranean fever" anahtar kelimeleri aratıldıktan sonra çıkan sonuçlar incelendiğinde subklinik aterosklerozun AAA'da KIMK ölçümü ile ortaya konulması amacı ile yapılmış 6 adet çalışma karşımıza çıkmaktadır (127), (126), (29), (125), (124), (123). İntima media kalınlığı artışını gösteren sonucumuz bu açıdan bu çalışmaların 5'i ile uyum göstermektedir. Yalnızca 2007 yılında Sarı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (126) iki grubun KIMK ölçümleri benzer bulunmuştur. Bu durum düzenli kolşisin kullanımı, AAA'nın ataklarla seyreden

otoinflamatuar doğası ve çalışmaya alınan hasta grubunun yaşının görece genç olması ile açıklanmıştır. Ancak bir yıl sonra Bilginer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (29) hasta ve kontrol gruplarının ortanca yaşı 14'tür. 2008 yılında Peru ve arkadaşları tarafından çocuklar üzerinde (ortalama yaş: 10,7) yapılan çalışmada da (125) ise AAA hastalarında KIMK kontrol grubuna göre daha yüksek ölçülmüştür. Sarı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma kolşisin öncesi atak sıklığı ve kolşisin sonrası atak sıklığı ile median kolşisin dozu açısından çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ultrasonografi teknikleri arasındaki farklılıklar durumu açıklayan bir başka faktör olabilir. Sarı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada KIMK ölçümü için yapılan tutarlılık oldukça yüksek görünmektedir. Ancak bizim çalışmamız dahil olmak üzere AAA ve KIMK ilişkisini inceleyen çalışmalarda maalesef bu analiz yapılmamıştır. Yine hastalık şiddeti ile ilişkili olabilecek mutasyonlar veya şiddeti yansıtacak skorlar gibi seçilen hasta grupları arasındaki belirlenmemiş farklar iki çalışmanın sonuçları arasındaki zıtlığı açıklamak açısından anlamlı olabilir. Ancak Sarı ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların mutasyon bilgilieri mevcut değildir. Yapılan 6 çalışmanın yalnızca 2'sinde mutasyon sıklıkları belirtilmiş, birinde hastaların yalnızca bir kısmı için saptanmış, diğerlerinde ise mutasyon sıklıklarından bahsedilmemiştir. Ancak mutasyon sıklıklarının verildiği çalışmalardaki sıklıklar arasında da farklılıklar mevcuttur. Akdoğan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 43 hastanın 28'inde mutasyonlar belirlenmiş, M694V'nin görülme sıklığı % 53,6 olarak saptanmıştır (127). Bu oran Bilginer ve arkadaşlarının çalışmasında (29) % 98,5' (% 65 homozigot), Peru ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada % 62 (125) bizim çalışmamızda ise % 63 olarak saptanmıştır.

Daha önceki 6 çalışma ile bu çalışma karşılaştırıldığında çalışmalardaki hastalar ve toplanan veriler açısından mutasyonlar dışında da belirgin farklılıklar mevcuttur. Hastalık şiddetini gösteren bir skor daha önceki çalışmalarda uygulanmamıştır. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere 7 çalışmadan yalnızca Akdoğan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kolşisine yanıtsız hasta grubundan bahsedilmiş, ancak KIMK açısından iki grup arasında fark olmadığı saptanmıştır (127). Yine hiçbir çalışmada biyolojik ajan kullanan hasta grupları tanımlanmamış dolayısıyla bu alt grubun KIMK'larının farklı olup olmadığı tespit edilememiştir.

Çalışmalardaki bir başka farklılık ise plak sıklığıdır. Daha önceki 6 çalışmanın 2'sinde plak sıklığına dair bir veri sunulmamış, 2 tanesinde bizim çalışmamızda da olduğu gibi iki grupta da plak gözlenmemiştir. Akdoğan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise hasta grubunda 2 kişide plak görülmüş, kontrol grubunda hiç gözlenmemiştir (127). Uğurlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise AAA grubunda 100 hastanın 14'ünde, SLE grubunda 94 hastanın 23'ünde, sağlıklı kontrol grubunda ise 103 hastanın 9'unda plak gözlenmiştir. Bu çerçevede Uğurlu ve arkadaşları kardiyovasküler risk artışının KIMK ile değil plak sıklığı ile anlaşılabileceğini öne sürmüşlerdir. Dolayısıyla AAA'da artmış bir kardiyovasküler mortalite riskinden bahsedilemeyeceğini belirtmişler ve KIMK'nın yalnızca artmış inflamasyonun bir göstergesi olduğunu ifade etmişlerdir (124).

Çalışmalarda rastlanan plak sıklığı farklılıkları iki şekilde açıklanabilir. Bunlardan ilki en fazla plak tespit edilen Uğurlu ve arkadaşlarının çalışmasının aynı zamanda yaşın en yüksek olduğu çalışma olmasıdır. Diğeri ise plak tanımındaki farklılık ile ilişkili olabilir. Plaklardan bahseden 4 çalışmanın 2'sinde plağın tanımı yapılmamış, Akdoğan ve arkadaşları tarafından > 1,3 mm olarak, Uğurlu ve arkadaşları tarafından ise lümenin % 50'sine kadar fokal olarak uzanan lezyon olarak tanımlanmıştır. Özetle bu konuda yapılan çalışmalar pek çok yönüyle farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda ortaya çıkan bir başka sonuç hastalık şiddetine göre KIMK'nın farklılık göstermesidir. Hafif, orta, şiddetli biçiminde 3'e ayrılmış kategorilere göre şiddetin KIMK ile kıyaslamasında anlamlı bir sonuç çıkmasa da, hafif ve orta şiddetteki hastaların birleştirilip şiddetli olan grupla kıyaslanması sonrasında şiddetli hastalıkta KIMK'nın artmış olduğunu gözledik. Hastalık şiddeti 3'e ayrılarak yapılan analizde anlamlı sonuç çıkmaması, hatta istatistiksel anlamlılık teşkil etmese bile orta şiddetteki grubun ortalama KIMK'sının hafif gruptan daha düşük çıkması şaşırtıcı bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun sebebi hasta grubunun yeterli sayıda olmaması olabilir. Ayrıca F-SS-2 şiddet skorunun hafif ve orta şiddetteki hastalığı ayırt etme konusundaki hassasiyetinin şiddetli hastalığı diğerlerinden ayırt etmek konusundaki hassasiyeti kadar iyi olmaması da durumu açıklayabilir (128).

Çalışmada cevap aranan sorulardan bir diğeri KIMK ile korelasyon gösteren faktörlerdi. Tek değişkenli analizde yaş, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, total kolesterol, trigliserid, CRP pozitifliği, sedimentasyon ve her üç kardiyovasküler risk skoru KIMK ile korelasyon göstermekteydi. Ancak çoklu regresyon analizinde bu faktörlerden yalnızca yaş ve CRP pozitifliği anlamlı korelasyon göstermeye devam etmekteydi. CRP değerinin laboratuvardaki üst sınırı 5 mg/dL olarak belirlenmişti ancak testin hassasiyeti sebebi ile 3,34 mg/dL'nin altındaki değerler ölçülmeyerek <3,34 mg/dL olarak rapor edilmiştir. Yalnızca bu sınırın üzerindeki değerlere bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark olduğu halde testin düşük değerlerdeki hassasiyetinin kısıtlılığı sebebi ile bu durum gösterilememiştir. İki grubun CRP pozitifliği açısından değerlendirilmesinin benzer oluşunun bunun bir sonucu olduğu düşünülmüştür. AAA hastaları için KIMK ile korelasyon gösterebilecek değişkenlerden tanıdan bu yana geçen süre, kolşisin başlanmadan önceki atak sıklığı, kolşisin sonrası atak sıklığı ve F-SS-2 sonuçları da incelenmiştir. Sonuçta kolşisin sonrası atak sıklığı ve F-SS-2 ölçeğinin yine 2 kategori şeklinde incelenmiş hali ile KIMK ölçümlerinin korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Tanıdan bu yana geçen sürenin KIMK ile korelasyon göstermemesi hastanın semptomatik olduğu fakat tanı konulmamış olan süre konusunda verimizin olmaması ile açıklanabilir. 2005 yılında Türkiye'de 2838 AAA hastası ile yapılan çalışmada tanıdaki gecikmenin ortalama 6,9 ±(7,65) yıl olduğu gösterilmiştir (32). Sürenin uzun ve değişkenliğinin çok fazla olması sebebi ile tanıdan bu yana geçen sürenin korelasyon testi için yetersiz bir değişken olduğu düşünülmüştür.

KIMK'nın kolşisin öncesi atak sıklığı ile korelasyon göstermezken kolşisin sonrası atak sıklığı ile korelasyon göstermesi çalışmanın ilgi çekici bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum KIMK artışındaki esas belirleyici faktörün hastanın toplamda ne kadar atak geçirdiği değil kolşisin almasına rağmen geçirdiği atakların sıklığı olduğunu düşündürmektedir. İnflamasyonun kolşisin ile ne kadar iyi baskılandığı KIMK'nın belirleyici faktörlerinden biri olabilir. Kolşisinin ateroskleroza karşı etkili olduğu düşünülmektedir (149). Kolsişin akut koroner sendrom esnasında IL-1, IL-6 ve IL-18 gibi sitokinlerin kardiak üretimini baskılamaktadır (150). Kolşisin yine stabil koroner arter hastalığında hsCRP'yi düşürmektedir (151). 2012 yılında Crittenden ve arkadaşları gut sebebi ile kolşisin

kullanmakta olan hastaların kullanmayanlara göre daha az myokard enfarktüsü geçirdiğini göstermiştir (152). 2013 yılında yayınlanan Nidorf ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmasında ise stabil koroner arter hastalığı olan, aspirin veya klopidogrel ile statin kullanan hastaların 282'sine düşük doz (0,5 mg) kolşisin verilmiş, 250'sine ise plasebo verilmiştir. 3 yıllık takibin sonunda hastalar myokard enfarktüsü, hastane dışı kardiyak arrest ve iskemik serebrovasküler olay açısından incelenmiştir. Kolşisin alan grupta birincil sonlanım noktası hastaların % 5,3'ünde gözlenirken almayan grupta bu oran % 16 olarak saptanmıştır (153). AAA'da iskemik kalp hastalığı sıklığının artmadığını gösteren Langevitz ve arkadaşlarının çalışması (138) ile AAA'daki artmış mortalitede belirleyici faktörün amiloidoz olması veya Akar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (72) yine iskemik kalp hastalığının mortalitenin bir belirleyicisi olmadığı şeklindeki sonuç kolşisinin bu etkileri ile açıklanabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında çalışmanın kesitsel doğası ile başlamak uygun olabilir. Prospektif takibe dayanan ve kardiyak olayların uzun yıllar boyunca gözlemi yerine çalışmamızın dolaylı bir gösterge olan KIMK ölçümüne dayanması, benzer çalışmalara eklendiğinde anlam ifade etse de, kardiyovasküler mortalitenin arttığı şeklinde bir yorum yapmayı mümkün kılmamaktadır. Hastalar geliş sırasına göre ardışık olarak çalışmaya alınmış olsa da kontrollerin yaş açısından eşleştirilmesi sebebi ile seçim yanlılığı ortaya çıkmış olabilir. Yine çalışılan grubun sayı olarak kısıtlı oluşu sebebi ile az görülen mutasyonların oranı Türkiye'deki genel mutasyon sıklıklarının yansıtmak konusunda yetersiz kalabilir. Ayrıca yine aynı sebeple mutasyonların hastalık şiddeti, kardiyovasküler risk skorları, KIMK gibi değişkenlerle ilişkisi kurulamamıştır. Yine hasta sayısının yetersizliği sebebi ile hastaların oransal olarak hastalık şiddetine göre sınıflandırılması veya mutasyonların sıklığının genellenmesi mümkün olmamaktadır.

Karotis intima media ölçümü ile ilgili gözlemci içi güvenilirlik analizinin yapılmamış olması ölçümler arası olası değişkenliğin saptanamamasına sebep olmuştur. Aynı zamanda intima media kalınlığının bir yazılım ile değil elle ölçülerek değerlendirilmiş olması hem güvenilirlik açısından, hem de diğer çalışmalarla kıyaslanabilmesi açısından sorun teşkil etmektedir. Kontrol grubu için MEFV gen mutasyonu bakılmamış olması kontrol grubu için muhtemel bir karıştırıcı faktörün

incelenememiş olması anlamına gelmektedir. Bu durum belli farklılıkların ortaya çıkmamasına ya da belli korelasyonların tespit edilememesine sebep olmuş olabilir. Kolşisinin ateroskleroz konusundaki etkisi göz önünde bulundurulduğunda kolşisine yanıtsız hastaların belirlenmemiş ve çalışmada ayrı bir grup olarak incelenememiş olması çalışmanın bir başka kısıtlılığını oluşturmaktadır. Aynı şekilde biyolojik ajan kullanan ya da amiloidozu olan hastaların incelenmemiş olması şiddetli hastalık ile ilgili sonuçları eksik bırakmış olabilir. Bu sebeple çalışmanın sonuçları biyolojik ajan kullanan ya da amiloidozu olan AAA hastaları için genellenememektedir. Ayrıca inflamasyon ile KIMK ilişkisinin daha net olarak gösterilmesi için serum amiloid A düzeyinin bakılmamış olması çalışmanın inflamasyon ile ilgili çıkarımlarının daha güçlü hale getirilememesine sebep olmuş olabilir.

Gelecekte AAA ve subklinik aterosklerozun gösterilmesi ile ilgili çalışmalar planlanırken öncelikle mutasyonların planlanan bağımlı değişkene göre farklılıklarının ortaya konulabilmesi ve korelasyonlarının anlaşılabilmesi için tüm mutasyon gruplarının yüksek sayılarda olmasına izin verecek kadar çok hasta ile yapılmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Yine kontrol grubunun MEFV geni mutasyonlarının ortaya konulması karıştırıcı faktörleri ortadan kaldırabilir. Biyolojik ajan kullanan hastaların çalışmaya katılması ve kolşisin yanıtsız hastaların tercihen FMF50 gibi objektif bir ölçekle (97) tespit edilerek çalışmaya dahil edilmesi şu ana kadarki çalışmalarla yanıtlanmamış soruların bir kısmını yanıtlamak konusunda yardımcı olabilir. KIMK ölçümü ile ilgili farklılıkların azaltılması ve ölçümlerin güvenilirliğinin arttırılabilmesi için gözlemci içi ve/veya gözlemciler arası güvenilirliğin ortaya konulması ve elle ölçüm yerine ortak bir bilgisayar yazılımı ile ölçüm yapılması çalışmaların birbiri arasındaki kıyaslanmasını mümkün kılacaktır. Ayrıca çalışmaların verilerinin birleştirilerek daha büyük bir hasta gurubunu temsil etmesine imkan tanıyacaktır. Ayrıca hastların kardiyovasküler risk skorlarına göre kategorize ederek KIMK'nın hangi risk grubu için en iyi sonucu vereceği gösterilmelidir.

Sonuç olarak bu çalışmada AAA hastlarının KIMK ölçümlerinin sağlıklı insanlara göre artmış olduğu ancak geleneksel kardiyovasküler risk skorlarının bu farklılığı yansıtmadığı gösterilmiştir. Özellikle akut faz yanıtı artmış ya da hastalığı

şiddetli olan kişilerin kardiyovasküler riskinin dikkatle değelendirilmesi gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. Lancet 2012, Dec 15;380(9859):2095-128.

2. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: The global burden of disease 2010 study. Circulation 2014, Apr 8;129(14):1493-501.

3. Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 1983, Aug 4;309(5):288-96.

4. Geng YJ, Jonasson L. Linking immunity to atherosclerosis: Implications for vascular pharmacology--a tribute to göran K. Hansson. Vascul Pharmacol 2012;56(1-2):29-33.

5. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005, Apr 21;352(16):1685-95.

6. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum 2001, Dec;44(12):2737-45.

7. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 2004, Dec;34(3):585-92.

8. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2010, Feb;69(2):325-31.

9. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in

patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2010, Feb;69(2):325-31.

10. Gómez-Vaquero C, Robustillo M, Narváez J, Rodríguez-Moreno J, González-Juanatey C, Llorca J, et al. Assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Impact of the new EULAR recommendations on the score cardiovascular risk index. Clin Rheumatol 2012, Jan;31(1):35-9.

11. Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Castañeda S, Llorca J, Ferraz-Amaro I, Fernández-Gutiérrez B, et al. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: Scientific evidence and expert opinion. Semin Arthritis Rheum 2014, Aug;44(1):1-8.

12. Yüksel S, Ayvazyan L, Gasparyan AY. Familial mediterranean fever as an emerging clinical model of atherogenesis associated with low-grade inflammation. Open Cardiovasc Med J 2010;4:51-6.

13. Portincasa P, Scaccianoce G, Palasciano G. Familial mediterranean fever: A fascinating model of inherited autoinflammatory disorder. Eur J Clin Invest 2013, Dec;43(12):1314-27.

14. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE, Prosen L, Dean M, et al. Mapping of a gene causing familial mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. N Engl J Med 1992, Jun 4;326(23):1509-13.

15. Ancient missense mutations in a new member of the roret gene family are likely to cause familial mediterranean fever. The international FMF consortium. Cell 1997, Aug 22;90(4):797-807.

16. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. Blood 2000, May 15;95(10):3223-31.

17. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, Kastner DL. The B30.2 domain of pyrin, the familial mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate il-1beta production. Proc Natl Acad Sci U S A 2006, Jun 27;103(26):9982-7.

18. Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, Kamali S, Dalkilic E, Gul A, et al. Characteristics of patients with adult-onset familial mediterranean fever in turkey: Analysis of 401 cases. Int J Clin Pract 2005, Feb;59(2):202-5.

19. El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb M. Familial mediterranean fever in arabs. Lancet 2006, Mar 25;367(9515):1016-24.

20. Stoffman N, Magal N, Shohat T, Lotan R, Koman S, Oron A, et al. Higher than expected carrier rates for familial mediterranean fever in various jewish ethnic groups. Eur J Hum Genet 2000, Apr;8(4):307-10.

21. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Dervichian M, Nédelec B, Reinert P, et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with familial mediterranean fever: Diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. Am J Hum Genet 1999, Jul;65(1):88-97.

22. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean fever in the world. Arthritis Rheum 2009, Oct 15;61(10):1447-53.

23. Twig G, Livneh A, Vivante A, Afek A, Shamiss A, Derazne E, et al. Mortality risk factors associated with familial mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents. Ann Rheum Dis 2014, Apr;73(4):704-9.

24. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: Markers, risk factors, outcomes and therapy. Nat Rev Rheumatol 2011, Feb;7(2):105-12.

25. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. Circulation 2007, Jan 30;115(4):459-67.

26. Corrales A, Parra JA, González-Juanatey C, Rueda-Gotor J, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: Carotid ultrasound is more sensitive than coronary artery calcification score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2013, Nov;72(11):1764-70.

27. Skare TL, Verceze GC, Oliveira AA, Perreto S. Carotid intima-media thickness in spondyloarthritis patients. Sao Paulo Med J 2013;131(2):100-5.

28. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 2007, Feb;36(4):203-9.

29. Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Evaluation of intima media thickness of the common and internal carotid arteries with inflammatory markers in familial mediterranean fever as possible predictors for atherosclerosis. Rheumatol Int 2008, Oct;28(12):1211-6.

30. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial mediterranean fever in turkey: A field study. J Rheumatol 1998, Dec;25(12):2445-9.

31. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial mediterranean fever in central anatolia, turkey. Clin Exp Rheumatol 2004;22(4 Suppl 34):S31-3.

32. Familial mediterranean fever (FMF) in turkey. Medicine (Baltimore) 2005, Jan;84(1):1-11.

33. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the turkish population. Eur J Hum Genet 2001, Jul;9(7):553-5.

34. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial mediterranean fever in armenian population. Georgian Med News 2008, Mar(156):105-11.

35. Medlej-Hashim M, Serre JL, Corbani S, Saab O, Jalkh N, Delague V, et al. Familial mediterranean fever (FMF) in lebanon and jordan: A population genetics study and report of three novel mutations. Eur J Med Genet 2005;48(4):412-20.

36. Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, El-Khateeb M, Medlej-Hashim M, Salem N, et al. Familial mediterranean fever in the syrian population: Gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. Eur J Med Genet 2006;49(6):481-6.

37. Ozen S, Batu ED. The myths we believed in familial mediterranean fever: What have we learned in the past years? Semin Immunopathol 2015, Jul;37(4):363-9.

38. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Koné-Paut I, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: The eurofever experience. Ann Rheum Dis 2012, Jul;71(7):1177-82.

39. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S. Genotype-phenotype correlation in japanese patients with familial mediterranean fever: Differences in genotype and clinical features between japanese and mediterranean populations. Arthritis Res Ther 2014;16(5):439.

40. Migita K, Agematsu K, Yazaki M, Nonaka F, Nakamura A, Toma T, et al. Familial mediterranean fever: Genotype-phenotype correlations in japanese patients. Medicine (Baltimore) 2014, May;93(3):158-64.

41. French FMF Consortium. A candidate gene for familial mediterranean fever. Nat Genet 1997, Sep;17(1):25-31.

42. Infevers - tabular list; http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/search.php?n=1. 16 Nisan 2016 tarihinde erişildi.

43. Touitou I. The spectrum of familial mediterranean fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet 2001, Jul;9(7):473-83.

44. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. Ann Rheum Dis 2012, Oct;71(10):1599-605.

45. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Familial mediterranean fever with a single MEFV mutation: Where is the second hit? Arthritis Rheum 2009, Jun;60(6):1851-61.

46. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial mediterranean fever. Arthritis Rheum 2009, Jun;60(6):1862-6.

47. Kalyoncu M, Acar BC, Cakar N, Bakkaloglu A, Ozturk S, Dereli E, et al. Are carriers for MEFV mutations "healthy"? Clin Exp Rheumatol 2006;24(5 Suppl 42):S120-2.

48. Tidow N, Chen X, Müller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel-Ghodsian N, Koeffler HP. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. Blood 2000, Feb 15;95(4):1451-5.

49. Matzner Y, Abedat S, Shapiro E, Eisenberg S, Bar-Gil-Shitrit A, Stepensky P, et al. Expression of the familial mediterranean fever gene and activity of the c5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. Blood 2000, Jul 15;96(2):727-31.

50. Diaz A, Hu C, Kastner DL, Schaner P, Reginato AM, Richards N, Gumucio DL. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: A prominent splice isoform lacks the c-terminal domain that is highly mutated in familial mediterranean fever. Arthritis Rheum 2004, Nov;50(11):3679-89.

51. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. Br J Haematol 2009, Sep;146(5):467-78.

52. Yu JW, Fernandes-Alnemri T, Datta P, Wu J, Juliana C, Solorzano L, et al. Pyrin activates the ASC pyroptosome in response to engagement by autoinflammatory PSTPIP1 mutants. Mol Cell 2007, Oct 26;28(2):214-27.

53. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, et al. Gain-of-function pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1β activation and severe autoinflammation in mice. Immunity 2011, May 27;34(5):755-68.

54. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD, et al. The SPRY domain of pyrin, mutated in familial mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proil-1beta processing. Cell Death Differ 2007, Aug;14(8):1457-66.

55. Hesker PR, Nguyen M, Kovarova M, Ting JP, Koller BH. Genetic loss of murine pyrin, the familial mediterranean fever protein, increases interleukin-1β levels. PLoS One 2012;7(11):e51105.

56. Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of rho gtpases by the pyrin inflammasome. Nature 2014, Sep 11;513(7517):237-41.

57. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. Familial mediterranean fever and menstruation. BJOG 2001, Apr;108(4):403-7.

58. Yenokyan G, Armenian HK. Triggers for attacks in familial mediterranean fever: Application of the case-crossover design. Am J Epidemiol 2012, May 15;175(10):1054-61.

59. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, et al. Familial mediterranean fever: A review for clinical management. Joint Bone Spine 2009, May;76(3):227-33.

60. Armenian HK, Khachadurian AK. Familial paroxysmal polyserositis. Clinical and laboratory findings in 120 cases. J Med Liban 1973;26(6):605-14.

61. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967, Aug;43(2):227-53.

62. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, el-Sobki NI, Fenech FF. Familial mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in arabs--a study of 175 patients and review of the literature. Q J Med 1986, Sep;60(233):837-47.

63. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial mediterranean fever (FMF). QJM 1997, Oct;90(10):643-7.

64. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial mediterranean fever. J Rheumatol 1994, Sep;21(9):1708-9.

65. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial mediterranean fever in children. Br J Surg 1994, Jun;81(6):894-6.

66. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, Pras M. The changing face of familial mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 1996, Dec;26(3):612-27.

67. Saatçi U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Arslan S. Familial mediterranean fever in children: Report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. Eur J Pediatr 1997, Aug;156(8):619-23.

68. Ozen S. Renal amyloidosis in familial mediterranean fever. Kidney Int 2004, Mar;65(3):1118-27.

69. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. N Engl J Med 1974, Oct 31;291(18):932-4.

70. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial mediterranean fever. N Engl J Med 1986, Apr 17;314(16):1001-5.

71. Oner A, Erdoğan O, Demircin G, Bülbül M, Memiş L. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial mediterranean fever. Pediatr Nephrol 2003, Jun;18(6):521-6.

72. Akar S, Yuksel F, Tunca M, Soysal O, Solmaz D, Gerdan V, et al. Familial mediterranean fever: Risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. Medicine (Baltimore) 2012, May;91(3):131-6.

73. Saatçi U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Arslan S. Familial mediterranean fever in children: Report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. Eur J Pediatr 1997, Aug;156(8):619-23.

74. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, et al. Phenotype-genotype correlation in familial mediterranean fever: Evidence for an association between met694val and amyloidosis. Eur J Hum Genet 1999, Apr;7(3):287-92.

75. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial mediterranean fever. J Rheumatol 2000, Jul;27(7):1703-7.

76. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu 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 (Oxford) 2000, Jan;39(1):67-72.

77. Tekin M, Yalçinkaya F, Cakar N, Akar N, Misirlioğlu M, Taştan H, Tümer N. MEFV mutations in multiplex families with familial mediterranean fever: Is a particular genotype necessary for amyloidosis? Clin Genet 2000, Jun;57(6):430-4.

78. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial mediterranean fever. Arthritis Rheum 2007, May;56(5):1706-12.

79. Soriano A, Manna R. Familial mediterranean fever: New phenotypes. Autoimmun Rev 2012, Nov;12(1):31-7.

80. Balow JE, Shelton DA, Orsborn A, Mangelsdorf M, Aksentijevich I, Blake T, et al. A high-resolution genetic map of the familial mediterranean fever candidate region allows identification of haplotype-sharing among ethnic groups. Genomics 1997, Sep 15;44(3):280-91.

81. BLUM A, GAFNI J, SOHAR E, SHIBOLET S, HELLER H. Amyloidosis as the sole manifestation of familial mediterranean fever (FMF). Further evidence of its genetic nature. Ann Intern Med 1962, Nov;57:795-9.

82. Altunoğlu A, Erten Ş, Canoz MB, Yuksel A, Ceylan GG, Balci S, Dogan HT. Phenotype 2 familial mediterranean fever: Evaluation of 22 case series and review of the literature on phenotype 2 FMF. Ren Fail 2013;35(2):226-30.

83. Camus D, Shinar Y, Aamar S, Langevitz P, Ben-Zvi I, Livneh A, Lidar M. 'Silent' carriage of two familial mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient. Clin Genet 2012, Sep;82(3):288-91.

84. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997, Oct;40(10):1879-85.

85. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever in childhood. Rheumatology (Oxford) 2009, Apr;48(4):395-8.

86. Kondi A, Hentgen V, Piram M, Letierce A, Guillaume-Czitrom S, Koné-Paut I. 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 (Oxford) 2010, Nov;49(11):2200-3.

87. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2015, Apr;74(4):635-41.

88. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: A series of 158 cases from the eurofever/EUROTRAPS international registry. Ann Rheum Dis 2014, Dec;73(12):2160-7.

89. van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S, van Furth R. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: A new syndrome. Lancet 1984, May 19;1(8386):1087-90.

90. Rigante D, Lopalco G, Vitale A, Lucherini OM, Caso F, De Clemente C, et al. Untangling the web of systemic autoinflammatory diseases. Mediators Inflamm 2014;2014:948154.

91. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: Familial mediterranean fever and next-of-kin. Nat Rev Rheumatol 2014, Mar;10(3):135-47.

92. Goldfinger SE. Colchicine for familial mediterranean fever. N Engl J Med 1972, Dec 21;287(25):1302.

93. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. N Engl J Med 1974, Oct 31;291(18):934-7.

94. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a safe drug in children with familial mediterranean fever. J Pediatr 2012, Dec;161(6):1142-6.

95. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of familial mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 2013, Dec;43(3):387-91.

96. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. Semin Arthritis Rheum 2009, Jun;38(6):411-9.

97. Ozen S, Demirkaya E, Duzova A, Erdogan O, Erken E, Gul A, et al. FMF50: A score for assessing outcome in familial mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2014, May;73(5):897-901.

98. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I. Interleukin-1 targeting drugs in familial mediterranean fever: A case series and a review of the literature. Semin Arthritis Rheum 2011, Oct;41(2):265-71.

99. Eroglu FK, Beşbaş N, Topaloglu R, Ozen S. Treatment of colchicine-resistant familial mediterranean fever in children and adolescents. Rheumatol Int 2015, Oct;35(10):1733-7.

100. Brik R, Butbul-Aviel Y, Lubin S, Ben Dayan E, Rachmilewitz-Minei T, Tseng L, Hashkes PJ. Canakinumab for the treatment of children with colchicine-resistant familial mediterranean fever: A 6-month open-label, single-arm pilot study. Arthritis Rheumatol 2014, Nov;66(11):3241-3.

101. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial mediterranean fever: A randomized trial. Ann Intern Med 2012, Oct 16;157(8):533-41.

102. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (dalys) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. Lancet 2012, Dec 15;380(9859):2197-223.

103. Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A, et al. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970-2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. Lancet 2012, Dec 15;380(9859):2071-94.

104. Ross R. Atherosclerosis: The role of endothelial injury, smooth muscle proliferation and platelet factors. Triangle 1976;15(2-3):45-51.

105. Hansson K. Immune mechanisms in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001, Dec 1;21(12):1876-90.

106. Allebeck P. Increased mortality in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1982;11(2):81-6.

107. Mutru O, Laakso M, Isomäki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. Cardiology 1989;76(1):71-7.

108. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the framingham study. Am J Epidemiol 1997, Mar 1;145(5):408-15.

109. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2001, Oct;44(10):2331-7.

110. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: A systematic review. Heart 2012, Feb;98(3):177-84.

111. Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, Smit AJ, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: Results of the IMPROVE (carotid intima media thickness [IMT] and imt-progression as predictors of vascular events in a high risk european population) study. J Am Coll Cardiol 2012, Oct 16;60(16):1489-99.

112. Gupta N, Saigal R, Goyal L, Agrawal A, Bhargava R, Agrawal A. Carotid intima media thickness as a marker of atherosclerosis in ankylosing spondylitis. Int J Rheumatol 2014;2014:839135.

113. Choe JY, Lee MY, Rheem I, Rhee MY, Park SH, Kim SK. No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. Joint Bone Spine 2008, Oct;75(5):548-53.

114. Mathieu S, Joly H, Baron G, Tournadre A, Dubost JJ, Ristori JM, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. Rheumatology (Oxford) 2008, Aug;47(8):1203-7.

115. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2002, Jan;61(1):79-81.

116. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 2003;21(4):509-14.

117. Karatay S, Yildirim K, Uyanik A, Uzkeser H, Kiziltunc A, Ugur M, et al. Increased serum concentrations of homocysteine and lipoprotein (a) in familial mediterranean fever. Ann Clin Lab Sci 2010;40(1):10-4.

118. Kiraz S, Ertenli I, Arici M, Calgüneri M, Haznedaroglu I, Celik I, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 1998;16(6):721-4.

119. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial mediterranean fever. J Rheumatol 1999, Sep;26(9):1983-6.

120. Bagci S, Toy B, Tuzun A, Ates Y, Aslan M, Inal A, et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial mediterranean fever. Clin Rheumatol 2004, Aug;23(4):333-7.

121. Köklü S, Oztürk MA, Balci M, Yüksel O, Ertenli I, Kiraz S. Interferon-gamma levels in familial mediterranean fever. Joint Bone Spine 2005, Jan;72(1):38-40.

122. Musabak U, Sengul A, Oktenli C, Pay S, Yesilova Z, Kenar L, et al. Does immune activation continue during an attack-free period in familial mediterranean fever? Clin Exp Immunol 2004, Dec;138(3):526-33.

123. Kucuk A, Uslu AU, Arslan S, Balta S, Ozturk C, Uysal S, et al. Ischemia-Modified albumin and atherosclerosis in patients with familial mediterranean fever. Angiology 2015, Aug 3.

124. Ugurlu S, Seyahi E, Cetinkaya F, Ozbakir F, Balci H, Ozdogan H. Intima-media thickening in patients with familial mediterranean fever. Rheumatology (Oxford) 2009, Aug;48(8):911-5.

125. Peru H, Altun B, Doğan M, Kara F, Elmaci AM, Oran B. The evaluation of carotid intima-media thickness in children with familial mediterranean fever. Clin Rheumatol 2008, Jun;27(6):689-94.

126. Sari I, Karaoglu O, Can G, Akar S, Gulcu A, Birlik M, et al. Early ultrasonographic markers of atherosclerosis in patients with familial mediterranean fever. Clin Rheumatol 2007, Sep;26(9):1467-73.

127. Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B, Arslan EB, Kalyoncu U, Sahiner L, et al. Are familial mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. J Am Coll Cardiol 2006, Dec 5;48(11):2351-3.

128. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, et al. Evaluation of disease severity in familial mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 2005, Aug;35(1):57-64.

129. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families. The framingham offspring study. Am J Epidemiol 1979, Sep;110(3):281-90.

130. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The framingham heart study. Circulation 2008, Feb 12;117(6):743-53.

131. ACC/AHA ASCVD risk calculator; http://www.cvriskcalculator.com/. 16 Nisan 2016 tarihinde erişildi.

132. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2014, Jul 1;63(25 Pt B):2935-59.

133. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in europe: The SCORE project. Eur Heart J 2003, Jun;24(11):987-1003.

134. 10-year CVD risk calculator (risk assessment tool for estimating your 10-year risk of having a heart attack version); http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/. 16 Nisan 2016 tarihinde erişildi.

135. ACC/AHA ASCVD risk calculator; http://www.cvriskcalculator.com/. 16 Nisan 2016 tarihinde erişildi.

136. HeartScore - PMS; https://escol.escardio.org/Heartscore/calc.aspx?model=europehigh. 16 Nisan 2016 tarihinde erişildi.

137. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. Arthritis Rheum 2005, Feb;52(2):402-11.

138. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, Pras M. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial mediterranean fever. Isr Med Assoc J 2001, Jan;3(1):9-12.

139. Grimaldi MP, Candore G, Vasto S, Caruso M, Caimi G, Hoffmann E, et al. Role of the pyrin M694V (A2080G) allele in acute myocardial infarction and longevity: A study in the sicilian population. J Leukoc Biol 2006, Mar;79(3):611-5.

140. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, Erdogan D, Unler GK, Ciftci O, et al. Impaired coronary microvascular function in familial mediterranean fever. Atherosclerosis 2007, Dec;195(2):e161-7.

141. van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF, Schinkel AF. Carotid intima-media thickness for

cardiovascular risk assessment: Systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis 2013, May;228(1):1-11.

142. den Ruijter HM, Peters SA, Groenewegen KA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, et al. Common carotid intima-media thickness does not add to framingham risk score in individuals with diabetes mellitus: The USE-IMT initiative. Diabetologia 2013, Jul;56(7):1494-502.

143. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. Atherosclerosis 2012, Jan;220(1):128-33.

144. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Arch Intern Med 2008, Jun 23;168(12):1333-9.

145. Zhang Y, Guallar E, Qiao Y, Wasserman BA. Is carotid intima-media thickness as predictive as other noninvasive techniques for the detection of coronary artery disease? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014, Jul;34(7):1341-5.

146. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: The atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. Arch Intern Med 2003;163(15):1787-92.

147. Dawson JD, Sonka M, Blecha MB, Lin W, Davis PH. Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: The muscatine offspring study. J Am Coll Cardiol 2009, Jun 16;53(24):2273-9.

148. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH, et al. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: The cardiovascular risk in young finns study, the childhood determinants of adult health study, the bogalusa heart study, and the muscatine study for the international childhood cardiovascular cohort (i3c) consortium. Circulation 2010, Dec 14;122(24):2514-20.

149. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. Semin Arthritis Rheum 2015, Dec;45(3):341-50.

150. Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, Xia Q, Mallat Z, Bursill C, et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. J Am Heart Assoc 2015, Aug;4(8):e002128.

151. Nidorf M, Thompson PL. Effect of colchicine (0.5 mg twice daily) on high-sensitivity c-reactive protein independent of aspirin and atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. Am J Cardiol 2007, Mar 15;99(6):805-7.

152. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, Keenan RT, Shah B, Greenberg JD, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. J Rheumatol 2012, Jul;39(7):1458-64.

153. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2013, Jan 29;61(4):404-10.

6. EKLER

EK-1. Livneh ve Arkadaşları Tarafından Oluşturulan AAA Tanı Kriterleri

A. Majör Kriterler

Tipik Ataklar

1. Peritonit (yaygın)
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
4. Tek başına ateş

B. Minör Kriterler

1-3. Aşağıdaki 3 bölgeden 1 veya daha fazlasını tutan inkomplet atak

1. Karın
2. Göğüs
3. Eklem

4. Eforla bacak ağrısı
5. Kolşisine olumlu yanıt

C. Destekleyici Kriterler

1. Ailede AAA öyküsü
2. Uygun etnik köken
3. Hastalık başlangıç yaşı < 20

4-7. Atağın özellikleri

4. Şiddetli, yatak istirahati gerektiren
5. Kendiliğinden düzelmesi
6. Şikayetsiz ara dönem
7. Lökosit sayısı, sedimentasyon hızı, serum amiloid A düzeyi ve fibrinojenden en az bir tanesinin yüksekliği ile tespit edilen geçici inflamatuar yanıt

8. Epizodik proteinüri/hematüri

9. Şüpheli tanıyı doğrulamayan laparotomi veya appendektomi

10. Ailede akraba evliliği olması

Açıklama: Bu kriterlere göre AAA tanısı için ≥ 1 majör kriter veya ≥ 2 minör kriter veya 1 minör kriter + 5 destekleyici kriter veya 1 minör kriter + destekleyici kriterlerin ilk 5'inden ≥ 4 tanesinin olması gerekmektedir. Tipik ataklar tekrarlayan (aynı tipte ≥ 3), ateşli (rektal ateş ≥ 38°C) ve kısa (12-72 saat) olarak tanımlanmıştır. İnkomplet ataklar ağrılı ve ve tekrarlayan fakat tipik ataklardan aşağıdaki özelliklere göre 1 veya 2 yönüyle ayrılan ataklar olarak tanımlanmıştır.

1. Ateş < 38°C

2. Atakların süresi daha kısa veya uzun ancak 6 saat-1 hafta arasında

3. Abdominal ataklarda peritonit bulgusu yok

4. Abdominal ataklar lokalize

5. Artrit kalça, diz ve ayak bileğinden başka bir eklemde

Tipik veya inkomplet atak kriterlerine uymayan şikayetler atak olarak kabul edilmemektedir.

EK-2. Ailesel Akdeniz Ateşi Hastaları İçin Bilgilendirme Formu

Proje Adı: Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarının Kardiyovasküler Mortalite Riskinin Karotis İtima Media Kalınlığı ve Kardiyovasküler Risk Skoru Yöntemleri ile Belirlenmesi

Sn. Katılımcı,

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'nda Kasım 2014- Mayıs 2015 tarihleri arasında "Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarının Kardiyovasküler Mortalite Riskinin Karotis İtima Media Kalınlığı ve Kardiyovasküler Risk Skoru Yöntemleri ile Belirlenmesi" isimli bir araştırma yürütülecektir. Çalışmanın yaklaşık 300 hasta ve sağlıklı gönüllü ile yapılması planlanmaktadır.

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığı tekrarlayan karın ağrısı, ateş ve bazen de eklemlerde şişlik ile seyreden ve iltihap oluşumuna sebep olan bir hastalıktır. Son dönemlerde bu hastalığın vücuttaki iltihaba bağlı olarak kalp hastalıklarına yakalanma ihtimalini arttırabileceği düşünülmektedir. Kalp hastalıkları genellikle genç yaşlarda başlayan ve yavaş yavaş ilerleyerek kalp krizi ve ölümler ile sonuçlanabilen hastalıklardır. Ancak bu erken dönemde Ultrason ile boyun damarlarına bakılarak kalp hastalığı gelişimi önceden farkedilebilmekte ve daha erken önlem alınabilmesi mümkün görünmektedir.

Biz de bu düşüncemizi destekleyebilmek amacı ile Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda boyun damarlarına Ultrason ile bakarak kalp hastalıkları açısından risk tespitinizi yapmayı ve bu sonuçları değerlendirmeyi planlıyoruz. Ultrasonun radyasyona sebep olmadığı ve kişiye herhangi bir zararı olmadığı düşünülmekte, çocuklarda, gebelerde ve diğer insanlarda güvenle kullanılmaktadır.

Çalışma sebebiyle poliklinik takibiniz ile ilgili herhangi bir aksaklık ya da ilaç değişikliği yapılmayacaktır. Tedavinizde herhangi bir aksaklık olmayacaktır. Bu çalışma için size Ultrason dışında herhangi bir tetkik yapılmayacak, herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Kimlik bilgileriniz çalışmanın hiçbir yerinde kullanılmayacak isminiz geçmeksizin kullanılan tıbbi bilgiler ise yalnızca bilimsel amaçlı olarak bu çalışmada kullanılacaktır.

EK-3. Sağlıklı Kontrol Hastaları İçin Bilgilendirme Formu

Proje Adı: Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarının Kardiyovasküler Mortalite Riskinin Karotis İtima Media Kalınlığı ve Kardiyovasküler Risk Skoru Yöntemleri ile Belirlenmesi

Sn. Katılımcı,

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'nda Kasım 2014- Mayıs 2015 tarihleri arasında "Ailesel Akdeniz Ateşi ve Ankilozan Spondilit Hastalarının Kardiyovasküler Mortalite Riskinin Karotis İtima Media Kalınlığı ve Kardiyovasküler Risk Skoru Yöntemleri ile Belirlenmesi" isimli bir araştırma yürütülecektir. Çalışmanın yaklaşık 300 hasta ile yapılması planlanmaktadır.

Kalp hastalıkları genellikle genç yaşlarda başlayan ve yavaş yavaş ilerleyerek kalp krizi ve ölümlere ile sebep olan hastalıklardır. Ancak bu erken dönemde Ultrason ile boyun damarlarına bakılarak kalp hastalığı gelişimi önceden farkedilebilmekte ve daha erken önlem alınabilmesi mümkün görünmektedir.

Biz de bu düşüncemizi destekleyebilmek amacı ile sağlıklı boyun damarlarınıza Ultrason ile bakarak kalp hastalıkları açısından risk tespitinizi yapmayı ve bu sonuçları hastanemizin Romatoloji Bilim Dalı'ndaki Ailesel Akdeniz Ateşi hastaları ile kıyaslayarak değerlendirmeyi planlıyoruz. Ultrasonun radyasyona sebep olmadığı ve kişiye herhangi bir zararı olmadığı düşünülmekte, çocuklarda, gebelerde ve diğer insanlarda güvenle kullanılmaktadır.

Çalışma sebebiyle poliklinik takibiniz ile ilgili herhangi bir aksaklık ya da ilaç değişikliği yapılmayacaktır. Tedavinizde herhangi bir aksaklık olmayacaktır. Bu çalışma için size Ultrason dışında herhangi bir tetkik yapılmayacak, herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Kimlik bilgileriniz çalışmanın hiçbir yerinde kullanılmayacak isminiz geçmeksizin kullanılan tıbbi bilgiler ise yalnızca bilimsel amaçlı olarak bu çalışmada kullanılacaktır.

EK-4. Aydınlatılmış Onam Formu

GÖNÜLLÜ RIZA FORMU

Proje Adı: Ailesel Akdeniz Ateşi ve Ankilozan Spondilit Hastalarının Kardiyovasküler Mortalite Riskinin Karotis İtima Media Kalınlığı ve Kardiyovasküler Risk Skoru Yöntemleri ile Belirlenmesi

Sayın Dr. Murat Karabacak tarafından Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Murat Karabacak'a, 0537 594 96 37 no'lu telefonu arayarak ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

EK-5. Katılımcı Takip Formu

Hasta Adı Soyadı: Doğum Yılı:

Cinsiyet: Telefon:

TC Kimlik:

HT □ Yok □ Var

HL Yok □ Var

Diğer ek hastalık □ Yok □ Var

Var ise belirtiniz:

Kullanmakta olduğu ilaçlar:

Kolşisin: □ Yok □ Var Dozu:

Biyolojik ajan □ Yok □ Var Dozu:

Türü:

NSAID □ Yok □ Var Dozu:

Türü:

Steroid □ Yok □ Var Dozu:

Türü:

Salisilat □ Yok □ Var Dozu:

Türü:

Metotreksat □ Yok □ Var Dozu:

Türü:

Antihipertansif □ Yok □ Var Dozu:

Türü:

ASA: □ Yok □ Var

Statin : □ Yok □ Var Dozu:

Türü:

Diğer:

Sigara: □ var yok □ bırakmış

SKB/DKB:

Boy: ..... cm VA: .....kg Bel çevresi: …… cm

Ad soyad: Tarih:

CIMT: Sol 1 Sağ 1

Laboratuvar:

Açlık Kan şekeri	
HbA1C	
Kreatinin	
Total kolesterol	
LDLkolesterol	
HDL kolesterol	
Trigliserid	
Sedimentasyon	
CRP	
WBC	

FMF Hasta Bilgileri

Tanı Tarihi:

MEFV mutasyonu:

Tedavi altında atak sıklığı:

Tedavi öncesi atak sıklığı:

FMF'te Hastalık Şiddeti Belirleme (F-SS-2 Skoru)

Aşağıdaki 6 kriterin en az 3 tanesi varsa şiddetli FMF

Aşağıdaki 6 kriterin sadece 2 tanesi varsa orta FMF

Aşağıdaki 6 kriterin en fazla 1 tanesi varsa hafif FMF

1. Atakların en az %25'inde birden fazla bölge tutuluyor
2. Tüm hastalık süresi boyunca ataklarda ikiden fazla bölge tutulmuş
3. Remisyon için kolşisin dozu günde 2 mg'dan fazla
4. Tüm hastalık süresi boyunca ikiden fazla plöretik atak.
5. Tüm hastalık süresi boyunca ikiden fazla erizipel benzeri atak
6. Hastalık başlangıcı 10 yaşından önce

EK-6. F-SS-2 Şiddet Skoru

Kriterler
Atakların en az % 25'inde > 1 bölgenin tutulması
Hastalık süresi boyunca > 2 bölgenin tutulması
Remisyon için gerekli kolşisin dozunun ≥ 2 mg olması
Hastalık süresi boyunca ≥ plöritik atak
Hastalık süresi boyunca ≥ 2 erzipel benzeri atak
Başlangıç yaşının ≤ 10 olması

0-1 kriter: Hafif hastalık

2 kriter: Orta şiddette hastalık

> 2 kriter: Şiddetli hastalık