

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİNDE AKUT FAZ YANITI OLARAK  
PROKALSİTONİN VE FAKTÖR VIII DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Selçuk YÜKSEL**

**PEDİATRİK NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Mesiha EKİM**

ANKARA  
2010

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİNDE AKUT FAZ YANITI OLARAK  
PROKALSİTONİN VE FAKTÖR VIII DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Selçuk YÜKSEL**

**PEDİATRİK NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Mesiha EKİM**

Bu tez, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma fonu tarafından  
2004.08.09.18 0 proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA  
2010

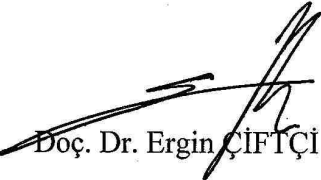
**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“ Ailesel Akdeniz Ateşinde Akut Faz Yanıtı Olarak Prokalsitonin ve Faktör VIII Düzeylerinin Değerlendirilmesi ” başlıklı  
Dr. Selçuk Yüksel’e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Tez Savunma Tarihi: 05 /04 / 2010

  
Prof. Dr. Mesiha EKİM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Jüri Başkanı  
Tez Danışmanı

  
Doç. Dr. Ergin ÇİFTÇİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı  
Üye

  
Doç. Dr. Zeynep Birsin ÖZÇAKAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı  
Üye

# İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa No</u></b>
KABUL VE ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. HASTALAR - GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	33
ÖZET	37
SUMMARY	39
KAYNAKLAR	41

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AAA</b>	Ailesel Akdeniz Ateşi
<b>CRP</b>	C-Reaktif Protein
<b>EÇH</b>	Eritrosit Çökme Hızı
<b>FVIII</b>	Faktör VIII
<b>PCT</b>	Prokalsitonin
<b>IgG</b>	İmmunglobulin G
<b>C5</b>	Kompleman faktör 5
<b>IL-8</b>	İnterlökin –8
<b>TNF</b>	Tümör nekroz faktör
<b>Th</b>	T lenfosit yardımcı
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	İnterferon $\gamma$
<b>LS</b>	L-selektin
<b>ICAM-1</b>	Eriyebilir yapışma molekülü-1
<b>MEFV geni</b>	Ailesel Akdeniz ateşi geni
<b>pyD</b>	Pirin parçası
<b>DD</b>	Death domain
<b>DED</b>	Death effector domain
<b>CARD</b>	Caspase recruitment domain
<b>ASC</b>	Apoptosis nokta benzeri protein
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Nükleer faktör kapa beta
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	İnterlökin 1 $\beta$
<b>Cox-2</b>	Siklooksijenaz 2

<b>HSP</b>	Henoch-Schönlein purpurası
<b>PAN</b>	Poliarteritis nodoza
<b>SLE</b>	Sistemik lupus eritamosus
<b>ANCA</b>	Anti-nötrofil stoplazmik antijen
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Sciences

## TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1.** Livneh ailesi Akdeniz Ateşi tanı ölçütleri
- Tablo 2.** Tel-Hashomer tanı kriterleri
- Tablo 3.** Hastaların atak sırasındaki bulguları ile kontrol grubunun karşılaştırılması
- Tablo 4.** Hastaların atak ve ataktan sonrası değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 5.** Atak sonrası dönemler ile kontrol grubunun karşılaştırılması
- Tablo 6.** Hastaların demografik verileri
- Tablo 6.** Hastaların atak geçirirken elde edilen değerleri (devamı)
- Tablo 6.** Hastaların atak geçirirken elde edilen değerleri (devamı)
- Tablo 7.** Hastaların atak geçirdikten sonraki ilk kontrollerinden elde edilen değerleri
- Tablo 7.** Hastaların atak geçirdikten sonraki ilk kontrollerinden elde edilen değerleri (devamı)
- Tablo 8.** Hastaların atak geçirdikten sonraki ikinci kontrollerinden elde edilen değerler
- Tablo 8.** Hastaların atak geçirdikten sonraki ikinci kontrollerinden elde edilen değerler (devamı)
- Tablo 9.** Kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verileri
- Tablo 9.** Kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verileri (devamı)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Ailevi Akdeniz ateşinde lipokortin eksikliği
- Şekil 2.** Nötrofillerin kemotaktik aktivasyonu
- Şekil 3.** Apoptosis ve inflamasyon etkileşiminde pirinin rolü
- Şekil 4.** Prokalsitonin moleküler yapısı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) otozomal çekinik geçişli, tekrarlayan ateş ve seröz zarlarda yangı (inflamasyon) ile giden, bu dönemlerde de organizmada belirgin akut faz yanıtına neden olan genetik bir hastalıktır (1).

Hastalık tekrarlayan ateş, şiddetli karın, göğüs ve eklem ağrıları ile kendini gösterir. Stres, enfeksiyon, yorgunluk gibi çeşitli tetikleyici faktörlerin uyarısı ile oluşan ataklar sırasında organizmada inflamatuvar bir süreç başlar. Bu süreçte ortaya çıkan akut faz yanıtı biyolojik sistemik bir değişimdir. Akut faz yanıtında, plazma proteinlerinin miktarında bir takım değişiklikler meydana gelir. Bu proteinlerin çoğu karaciğerde sentez edilmektedir. Klinikte klasik olarak kullanılan akut faz yanıtı belirteçleri C-reaktif protein (CRP), eritrosit çökme hızı (EÇH), fibrinojen ve lökosit sayısıdır. Atak döneminde düzeylerinin artması beklenen bu belirteçler özgüllüğü olmayan ve her tür inflamatuvar olayda saptanabilen laboratuvar bulgularıdır. Ayrıca bu hastalarda atak dışı dönemlerde de akut faz reaktanlarının yüksek düzeyde bulunabilmesi inflamasyonun subklinik devam ettiğini düşündürülebilir (2-4).

AAA'li hastalarda akut faz cevabı olarak atak ve atak dışı dönemlerdeki inflamatuvar yanıtta prokalsitonin (PCT) ve faktör VIII (FVIII) düzeylerinin ne olduğu tam olarak açık değildir ve bu konuda ayrıntılı araştırmalar yoktur. Bu çalışmada AAA hastalarında atak ve atak dışı dönemlerde PCT ve FVIII'in değişip değişmedikleri, var olan inflamasyondan nasıl etkilendikleri, AAA hastalığının atak tanısına katkısı olup olamayacağının araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), otoinflamatuvar hastalıklar arasında en sık tanı konan, otozomal resesif geçişli, ataklar halinde seyir gösterme özelliği olan, çoğu kez yüksek ateş ile birlikte olan periton, sinovyum, plevra ve nadiren perikardın tutulduğu etnik kökenli bir hastalıktır (1). Yangısal atakların ortaya çıkmasına neden olan bilinen bir patojenin, otoantikörlerin ya da antijene özgü T hücrelerinin olmaması nedeniyle, AAA otoinflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanır (5-7). Ailesel Akdeniz ateşi kalıtsal tekrarlayan ateş sendromları içinde en sık görüleni ve üzerinde en çok çalışılanıdır (5).

### 2.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji

AAA kesin olmamakla birlikte, 1908 yılında Janeway ve Mosenthall tarafından 16 yaşındaki Yahudi bir kız çocuğunda tekrarlayan ateş, karın ağrısı ataklarıyla, değişik bir paroksizmal sendrom olarak tanımlanmıştır (8). Daha sonra 1945 yılında Siegal tarafından hastalık 'benign paroksizmal peritonit' adıyla bahsedilmiş olup hastalığın ayrıntılı tanımlanması 1950'li yıllarda Heller tarafından yapılmıştır (10). 1992'de hastalıkla ilgili gen saptanmış, bunu 1997'de AAA geninin klonlanması izlemiştir (11-13).

Hastalık özellikle Doğu Akdeniz havzasında yaşayan halklarda artmış sıklıkta görülmektedir. Sefardik Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türkler AAA'nın sık görüldüğü toplumlardır (7,14). Ülkemizde hastalık Akdeniz kıyı bölgesinde yaşayanlardan çok kökleri Ankara, Tokat, Sivas, Kayseri gibi İç Anadolu, Kastamonu, Sinop gibi Batı Karadeniz, Gümüşhane, Giresun, Bayburt gibi Doğu Karadeniz, Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı gibi Doğu Anadolu'ya dayanan bireylerde daha sık görülmektedir (7,15). Hastalık sıklığı ülkemizde yaklaşık 1/1000, taşıyıcı oranı ise 1:5 olarak bildirilmektedir (15-19).

## 2.2. Patogenez

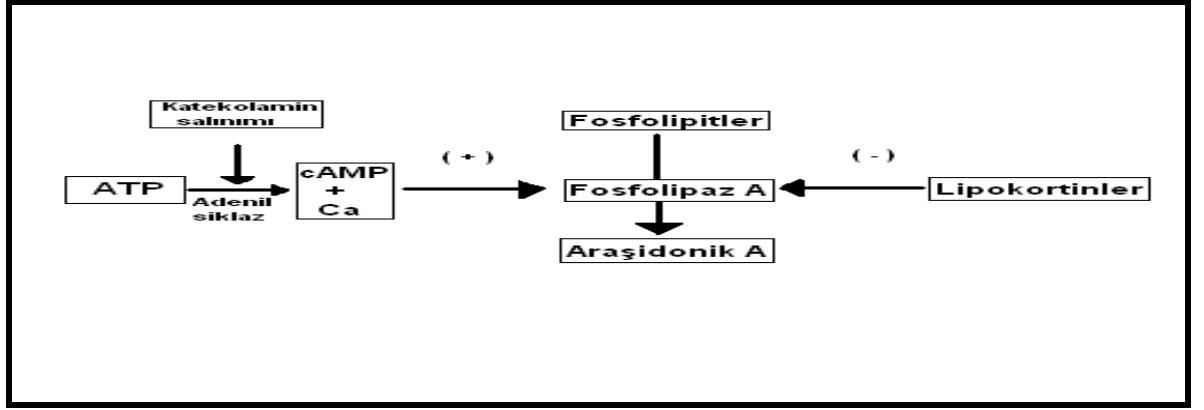
AAA'nin patogenezine yönelik çalışmalar 1970'li yıllarda dikkati çekmektedir. Hayashi tekrarlayan peritonit atakları olan bir hastanın ataklarının reserpin ile baskılandığını ve noradrenalin infüzyonu ile uyarıldığını göstermiş ve hastalığın patogenezinde katekolamin metabolizmasına dikkat çekmiştir (20). 1981 yılında ailevi Akdeniz ateşinin katekolamin metabolizmasındaki bozukluklardan kaynaklanabileceği ortaya atılmıştır. Barakat, 1984 yılında, AAA tanılı 21 hastada metaraminol infüzyonundan 48 saat sonra atak geliştiğini, 21 kontrol hastasında atağın olmadığını göstermiştir. Hastaların bir bölümünde, düşük doz reserpin kullanarak atakları baskılayabilmiş ve bu görüşü desteklemiştir (21).

1970'lerin ortalarında ailevi Akdeniz ateşi gelişiminde çeşitli immunolojik bozuklukların da rol oynayabileceği ortaya atılmıştır. Atak sırasında, IgG'de belirgin olmak üzere tüm serum immünglobulin düzeylerinde hızlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Antikor yapımına yol açan bilinmeyen bir antijenle temasın atakları tetiklediği öne sürülmüştür (22). Ancak atakları immunolojik bozuklukların mı başlattığı yoksa bu bozuklukların ataklar sonucunda mı ortaya çıktığı açıklığa kavuşmamıştır.

1984 yılında Matzner, AAA olan hastaların periton ve sinoviyal sıvılarında, kompleman aktivasyonu sırasında oluşan ve önemli bir inflamatuvar aracısı olan C5a inhibitörünün olmadığını göstermiştir. Komplemanın C5a parçası ve IL-8, kemotaktik aktiviteye sahip inflamasyon öncüsü olan peptidlerdir. C5a inhibitörünün eksik olması nedeni ile inflamatuvar yanıtın yetersiz baskılandığı ve nötrofil kemotaksisinin inhibe edilemediği düşünülmüştür (23,24).

Aisen 1985 yılında AAA olan hastaların serumlarında lipooksijenaz yolunun ürünleri olan 5, 9 ve 13 hidroksi eikosotetraenoik asidin yüksek olduğunu göstermiştir. Bu yağ asitlerinin nötrofil agregasyonunu ve lizozomal enzimlerin salınımını artırdığı bilinmektedir. Dolaşımda bulunan bu artmış lipooksijenaz yolunun ürünlerinin enzimatik bir bozukluğun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (25).

Shohat 1989 yılında lipokortin eksikliği temeline dayanan olası patogenetik bir mekanizma bildirmiştir (26). Shotat'ın patogenetik mekanizmasına göre, AAA olan hastalarda lipokortin eksikliğine bağlı olarak fosfolipaz A2 baskılanamamakta, dolayısıyla araşidonik asit ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınımı artmaktadır (Şekil 1).



**Şekil 1.** Aileli Akdeniz ateşinde lipokortin eksikliği

Adenil siklaz aktivitesini attıran olaylarda da lipokortinlerin inhibe edici etkisi olmaması nedeniyle inflamasyon tetiklenmektedir. Bu mekanizmayla AAA'nin neden steroide yanıt vermediği de açıklanabilmektedir.

Aileli Akdeniz ateşinin tam aydınlatılmayan patogenezinde sitokin yapımının da rol aldığını düşündüreren veriler vardır (27). Tümör nekroz faktör (TNF), infeksiyon, doku hasarlanması ve inflamasyonun ilk aracısıdır. Nötrofilleri aktive eder ve onların yapışma, birikme aktivitelerini etkiler. Endotel hücrelerine lökositlerin yapışmasını ve geçirgenliği artırır (28). TNF, bir çok akut faz proteini için güçlü uyarıcı etkiye sahiptir. Bu nedenle AAA'deki inflamasyonda ve ortaya çıkan klinik bulgularda TNF'nin etkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Schattner ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, AAA hastalarında atak döneminde TNF- $\alpha$  düzeyleri yüksek bulunmuştur. Serum TNF düzeyindeki yükselme lökosit sayısı, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve fibrinojen gibi diğer akut faz reaktanları ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmayla AAA hastalarının atak dönemlerinde serumda yüksek bulunan TNF düzeylerinin klinik ve laboratuvar bulgularının birçoğundan sorumlu olabileceği belirtilmiştir (27,29).

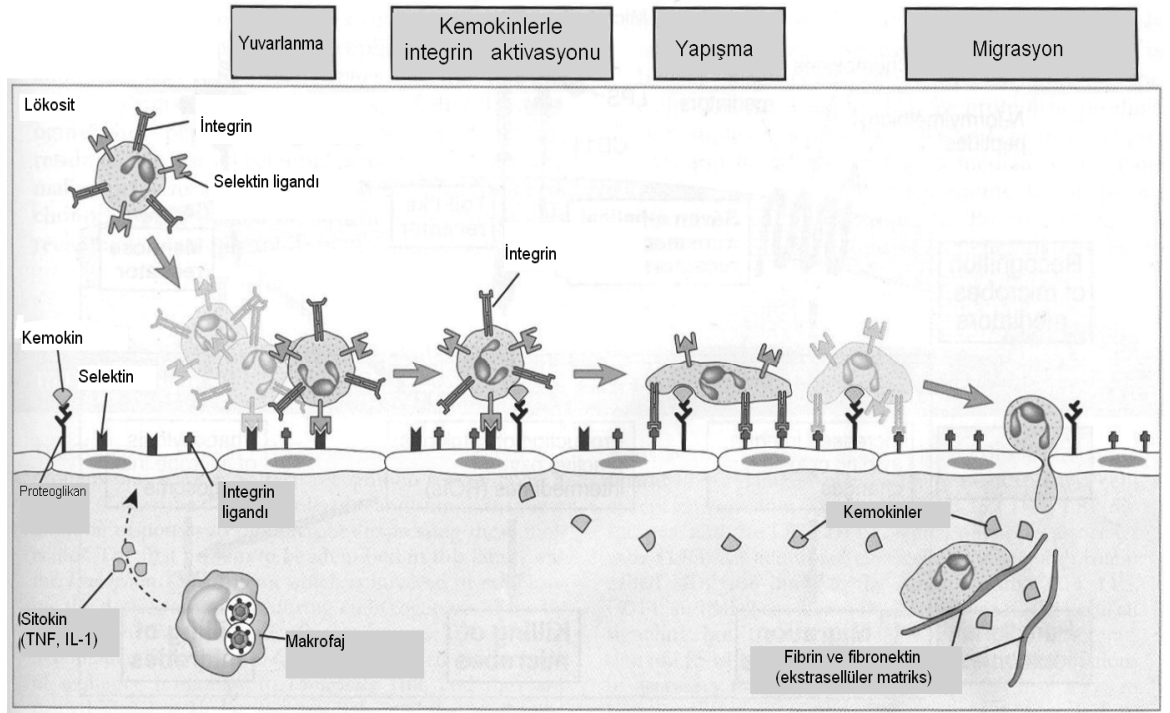
Atakların gelişiminde pirojen olarak rol oynayan ve vasküler geçirgenliği artıran nötrofillerden kontrolsüz salınan sitokinlerin hastalığın patogenezinde etkin olabileceği öne sürülmüştür. Aileli Akdeniz ateşinde inflamasyonun karakteristiğini

saptamak için Th alt grupları çalışılmıştır. Hastalarda Th1'den salgılanan IFN $\gamma$  düzeyleri atak döneminde sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (30).

Günümüzde AAA'de nötrofil aktivasyonunu gösteren çalışmalarla patogenez aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Bu hastalarda, nötrofil  $\beta$ 2 integrin ve L-selektin (LS) yapışma moleküllerinin hücre yüzeyinde bulunuşu araştırılmış ve kimyasal uyarıların nötrofil kemotaksisine etkisi incelenmiştir. Nötrofillerin kemotaktik aktivasyonu  $\beta$ 2 integrinin ve LS molekülünün ortaya çıkışını arttırmaktadır. Bu da lökositlerin endotele yapışmasını ve inflamasyon bölgesine gelmesini sağlar. Atak sırasında AAA hastalarında nötrofil yüzeyinde  $\beta$ 2 integrinin ortaya çıkışı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Kimyasal uyarı sonrasında  $\beta$ 2 integrin ve LS ortaya çıkışında da kontrol grubuna göre belirgin bir farklılığa rastlanılmamıştır (31). Sonuç olarak akut atak sırasında kimyasal uyarıyla ilişkili olmayan nötrofil aktivasyonu olduğu gösterilmiştir (Şekil 2).

Bunun yanısıra AAA'de hücreler arasındaki eriyebilir yapışma molekülü-1 (sICAM-1) ve IL-8 seviyelerinin yüksek olduğu saptanmış ve lökositlerin endotel yüzeyine yapışmasının arttığı gösterilmiştir (32).

Hastalığın patogenezini açıklamada tüm bu hipotezler tek başına yetersiz kalmış ve patogenezle ilgili çalışmalar sürerken, 1997 yılında AAA geni izole edilmiştir (12,13).



**Şekil 2.** Nötrofillerin kemotaktik aktivasyonu

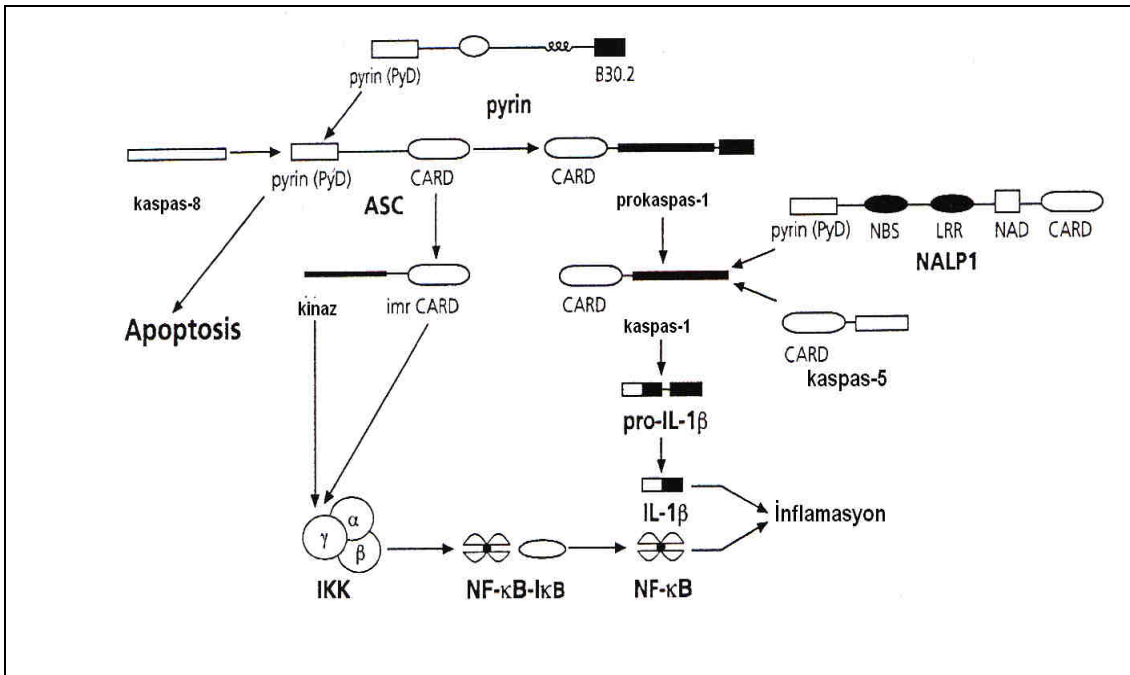
Uluslararası AAA Grubu ve Fransız AAA Grubu tarafından 16p13.3’de klonlanan ve MEFV olarak (MEFV- MEditerranean FeVer) adlandırılan bu gen, 10 ekzon içermektedir (12,13). Genin ‘pirin’ ya da 'marenosttrin' isimli bir proteini kodladığı saptanmış ve bu proteinin inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (33). Böylelikle MEFV genindeki herhangi bir mutasyon, anormal pirin proteininin sentezine neden olmakta, inflamasyonun etkin olarak baskılanması mümkün olamamaktadır (34).

Bu proteinin inflamasyonu hangi yolla baskıladığı üzerine yapılan çalışmalar sonucunda, pirinin apoptosisi uyardığına dair veriler elde edilmiştir.

Pirin proteininin 92 aminoasit içeren ve ‘pirin parçası’ (pyD) olarak adlandırılan bir bölümü bulunmaktadır. Bu parça özellikle apoptoziste görev alan DD (death domain), DED (death effector domain) ve CARD (caspase recruitment domain) bölümleri ile benzerlik gösterir. Pirin proteini üzerinde pirin parçası dışında, ayrıca B30.2 bölümü yer almaktadır. Ailevi Akdeniz ateşi ile ilgili mutasyonların çoğu karboksi ucunda bulunan ve 10. ekzon tarafından kodlanan B30.2 bölümününü etkilemektedir.

Pirin parçası ‘apoptosis nokta benzeri protein’ (ASC) ile etkileşim halindedir. Pirin parçası, “ASC proteinin pyD bölümüne” bağlanır. Bu etkileşim ile apoptosis tetiklenir ve NF-κB aktive olur.

NF-κB’nin aktive olması apoptosis proteinlerinden, kaspas 1 ve 5’i aktive eder. Kaspas 1’in aktive olması inflamasyonun en önemli sitokinlerinden olan interlökin 1β’in (IL-1β) ve apoptosis yolunun aktif hale gelmesini sağlar. NF-κB’nin bu işlemler sırasındaki rolü hem inflamasyonun gelişimine yol açmakta hem de düzelmesine katkıda bulunmaktadır (Şekil 3). Ailevi Akdeniz ateşinde bulunan mutasyonlar sonucunda pirinin ortaya çıkışının azaldığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Sonuç olarak pirin proteininin ASC ile ilişkisi bozulmakta apoptosis olamamakta ve inflamasyon baskılanmamaktadır (35).



**Şekil 3.** Apoptosis ve inflamasyon etkileşiminde pirinin rolü

Bunlara ilave olarak pirin inflamasyona neden olan mediatörlerin ( IL-8, Cox-2) salınımını, mikrotubul aktivasyonunu ve adhezyon molekül ekspresyonunu da inhibe eder. Aynı zamanda antiinflamatuvar mediatörlerin (C5a inhibitör) salınımını artırarak

lökosit göçünü kontrol eder ve inflamasyonu baskılar. Mutasyon sonucu yapısal değişime uğrayan pyrin, inflamasyonu inhibe edemez ve serozal alanlara fazla miktarda lökosit göçü gerçekleşir. C5a inhibitörünün sentezlenememesi sürekli C5a aktivasyonuna sebep olur, granulosit kemotaksisi ve tekrar C5a aktivasyonu ile bir inflamasyon döngüsü oluşur. Pyrin öncelikli olarak nötrofillerde, eozinofillerde ve sitokin ile aktive edilen monositlerde eksprese olur. Son yıllarda AAA patogenezi ile ilgili yapılan moleküler düzeyde çalışmalar ile pyrinin sitokin aktivasyonunda (IL-1 $\beta$  sekresyonu) ve NF- $\kappa$ B'nin aktivasyonu ile apoptozun (programlanmış hücre ölümü) regülasyonunda rol oynadığı anlaşılmıştır (5, 36-40).

Bu etkiler sonucu inflamasyon ile ilgili çeşitli sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Ataklar esnasında belirgin, ataksız dönemlerde daha az belirgin olmak üzere akut faz reaktanları artış gösterir. İnflamasyon ile ilgili mediatörlerden TNF  $\alpha$ , IL-6, IL-8, çözümlenür IL-2 reseptörü, p55TNF reseptörü, ve p75TNF reseptörünün AAA atakları esnasında yükseldiği gösterilmiştir (5, 36-39).

### **2.3. Genetik**

Ailesel Akdeniz ateşine yol açan gen (MEFV geni) 16. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. 1997 yılında MEFV geni klonlanmıştır (12,13). Bugüne kadar 40'tan fazla mutasyonun hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu mutasyonlar taşıyıcı kromozomların %80-85'inde bulunmaktadır. Dolayısı ile AAA kliniği olan hastaların beşte birinde ya tek mutasyon saptanmakta (taşıyıcı), ya da bilinen mutasyonlardan hiçbiri gösterilememektedir. Bu nedenle gen çözümlemesinin tanı koymadaki yeri sınırlıdır. En sık görülen beş mutasyondan dördü ekson 10'da (M694V, V726A, M694I, M680I), bir tanesi ise ekson 2'de (E148Q) yer almaktadır. Özellikle ekson 10'daki mutasyonlara, farklı oranlarda da olsa, hastalık riski taşıyan halkların tümünde rastlanmıştır. Homozigot M694V mutasyonunun daha ağır klinik seyir ve amiloidoz gelişimi ile ilişkisi tartışılmaktadır (7, 41).

## 2.4. Klinik bulgular

Ailesel Akdeniz Ateş'li hastaların % 90'ında klinik bulgular çocukluk çağında ya da ergenlik döneminde ortaya çıkar. İlk AAA atağı ise % 75 hastada yaşamın ilk 10 yılı içerisinde görülür. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı çocuklarda beştir. Hastalığın daha çok erkeklerde görülebileceği bildirilmesine karşın ülkemizde kız ve erkek hasta sayıları birbirine eşittir.

Hastalığın bilinen klinik tablosunu, yineleyen ateş ve poliserözit atakları oluşturur. Atağın süresi çoğunlukla 2-4 gün arasında değişmesine karşın daha uzun ya da daha kısa süren nöbet şekilleri de olabilir. Ataklar, çoğunlukla herhangi bir ön bulgu vermeksizin ani olarak ortaya çıkar ve daha sonra kendiliğinden kaybolur. Ataklarda bulunan klinik bulgular çeşitli şekillerde olabilmesine karşın en sık görülen nöbet birleşimi ateş, karın ağrısı ve/veya eklem bulgularının bir arada olduğu nöbet şeklidir (7, 41).

**Ateş:** Ailesel Akdeniz ateşinin en sık görülen klinik bulgusudur. Yalnız ateş ile seyreden nadir ataklar olabilmesine karşın çoğunlukla diğer klinik bulgular ile birlikte görülür. Ateş, atak boyunca yüksek kalır. Vücut ısısı 40°C düzeyine kadar yükselebilir. Hatta ateşli dönemlerde ateşli konvülsiyon dahi görülebilir. Bazı hastalarda ateş çok yükselmediği için gözden kaçabilir. Aynı hastanın bazı nöbetlerinde yüksek, bazılarında ise normal değerler ölçülebilir. Eklem ataklarında sistemik ateş olmayabilir (7).

**Karın ağrısı:** Ailesel Akdeniz Ateşi'nin, ateşten sonra en sık görülen klinik bulgusudur. Hastaların ortalama %95'inde bulunur. Karın ağrısına yol açan peritonda oluşan aseptik serözittir. Karın ağrısı çoğunlukla orta karın bölgesine yerleşir. Karın ağrısı klinikte sıklıkla akut karın tablosu ile karıştırılabilir. Bu nedenle hastaların ortalama % 30-40'ında tanı atlanmakta ve apendektomi uygulanmaktadır. Bu yüzden AAA'lı hastalara uygun koşullarda apendektomi yapılmasını öneren araştırmacılar da vardır. Karın ağrısına çoğunlukla bulantı, kusma ve kabızlık eşlik edebilir. Atak sonrasında belirginleşen ishal hastalığın önemli klinik bulgularından birisidir ve bu olguların yarısında bu dönemde dışkıda gizli kan bulunmaktadır (7, 41-43).

***Eklem bulguları:*** Ateş ve karın ağrısından sonra AAA'nın en sık görülen üçüncü klinik bulgusudur (%60-70). Ateş ve karın ağrısı olmaksızın da ortaya çıkabilir. Eklem tutulumu % 70 olguda artrit, % 30 olguda ise artralji şeklinde görülür. Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki artrit, çoğunlukla alt ekstremiteye yerleşen, sekel bırakmayan, gezici olmayan, hasara yol açmayan akut bir monoartritir. Genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki eklem tutulumundan en çok ayak bileği ve dizler etkilenir. Daha sonra ise sırası ile kalça, el bileği, omuz ve dirsekler hastalığa katılabilir. Tutulan eklem oldukça şiş ve kızarıklık görünümündedir. Ayak bileğinde oluşan artritlerin % 50'sinde ayak sırtında eritem gözlenir. Çok nadiren oligo veya poliartiküler tipte eklem tutulumu ve uzamış artritler görülebilir. Birkaç ay ya da yılı bulan ancak yine kendiliğinden ve sekelsiz kaybolan bu kronik seyirli artritlerin %5 kadarında geriye dönüşümsüz değişiklikler ortaya çıkabilir, hatta artroplasti endikasyonu konabilir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nin ilginç eklem tutulumlarından birisi de sakroilyak eklemlerin de tutulduğu seronegatif spondilartropati tablosudur. Bu olguların çoğunda HLA B 27 negatif bulunmakla birlikte bir kısmında pozitif olabilir. Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki artrit atakları sıklıkla akut romatizmal ateş ve juvenil kronik artrit ile karıştırılmakta ve hastalara uzun yıllar gereksiz penisilin koruması uygulanmaktadır. Ailesel Akdeniz Ateşi akut artritinde alınan sinovyal sıvı lökositlerden zengindir, akışkanlığı azalmıştır, buna karşılık münisin pıhtısı parçalanmaz. Bu da bize AAA akut artritinde yüzeysel bir sinovit olduğunu gösterir (7, 41-45).

***Göğüs ağrısı:*** Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki göğüs ağrısı plörite veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Oluşan ağrı çoğunlukla tek taraflıdır, göğüs alt yarısına ve dış yana yerleşir. Atak sırasında çekilen grafide plevral sıvı saptanabilir. Bu sıvı atak geçtikten sonra kaybolur, bu da tanıyı destekleyici bir bulgudur. Plörit ve perikardit sekel bırakmaz. Göğüs ağrısı ateş ile birlikte gözlenir. Perikard tutulumu oldukça nadirdir. Ağrı genellikle göğüs ön duvarında olur ve bazen omuza yayılım gösterir. Nadiren akut perikardiyal tamponat gelişebilir (7).

***Cilt bulguları:*** Hastaların yaklaşık % 20-25'inde cilt bulgularına rastlanır. En sık rastlanan cilt bulgusu erizipel benzeri eritemdir. Çoğunlukla ayak sırtında, malleollar üzerinde ve tibiya ön yüzünde ortaya çıkan kızarıklık, sıcak, şiş ve ağrılı bir lezyondur.

Döküntü sıklıkla ayak bileği artritine eşlik eder. Ayakta uzun süre durmakla ya da gebelikte özellikle alt ekstremitede ortaya çıkabilen özgün olmayan purpuradan başka cilt altı nodüller, makülopapüler döküntü ve ürtiker de görülebilir (7).

**Vaskülit:** Ailesel Akdeniz Ateşi'nin seyri sırasında belirgin olarak artmış sıklıkta vaskülitlere rastlandığı yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde en sık görülen vaskülit Henoch-Schönlein purpurasıdır (HSP). Buradaki ilginç olan noktalardan birisi HSP geçiren hastalar iyi sorgulandıklarında birçoğunda AAA olduğu ortaya çıkmaktadır. Normal topluma göre AAA'da artmış sıklıkta görülen diğer bir vaskülit tablosu ise poliarteritis nodoza'dır. Poliarteritis nodoza (PAN) çoğunlukla hastalığın seyri sırasında ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda perirenal hematoma sık rastlanmaktadır. Çocukluk ve gençlik çağlarında ortaya çıkan PAN'da AAA mutlaka sorgulanmalıdır (43). Ailesel Akdeniz Ateşi'nde saptanan bir diğer vaskülitik tablo ise uzamış febril miyaljidir (46). Yüksek eritrosit çökme hızı ve kortikosteroidlere verdiği yanıt ile belirgindir. Uzamış febril miyaljide çoğunlukla eklem bulgusu olmaz ve kas enzim düzeyleri, elektromiyografik incelemeler ve kas biyopsisi normal sınırlarda saptanır. Önemli laboratuvar bulgularından birisi ise hipergamaglobülinemidir (7).

**Amiloidoz:** Ailesel Akdeniz Ateşi'nin en önemli ve klinik gidişi belirleyen komplikasyonu amiloidozdur. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde oluşan ikincil amiloidoz AA tipindedir. AA tipinde amiloidozun öncü proteini akut faz reaktanlarından serum amiloid A dır. Ailesel Akdeniz Ateşi'ne ikincil olarak oluşan amiloidozun sıklığı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Ülkemizde amiloidoz sıklığı eski yayınlarda % 60'lara varan oranlarda bildirilmiş olmakla birlikte bunun gerçek sıklığı yansıtmadığı, nefroloji kliniklerinin gözlemlerine dayandığı için yanıltıcı olarak yüksek bulunduğu düşünülmektedir. Bu oranın yeni serilerde, kolşisin kullanmayanlarda % 20-25 civarında olduğu bildirilmektedir. Düzenli kolşisin kullananlarda ise amiloidoz gelişmemektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde oluşan amiloidozun nöbet sayısı, tipi ve şiddeti ile ilişkisi bulunmamaktadır. Yapılan gen çalışmaları ile amiloidozun en sık homozigot M694V mutasyonunda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ailesel Akdeniz Ateşi'ne ikincil olarak görülen amiloidozda klinik tablonun iki farklı şekilde ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Fenotip I, bilinen

ataklardan sonra amiloidozun ortaya çıktığı tablodur. Varlığı tartışılan Fenotip II ise, ailesinde AAA olan bireylerde tipik ataklar olmaksızın hastalığın amiloidoz ile başladığı tablodur. Amiloidozda tanı yöntemi olarak renal ya da rektal biyopsi kullanılmaktadır. Kolşisin tedavisi altında amiloidozun gelişmediği ve hatta gerilediği bildirilmektedir. Amiloidozlu hastaların kliniği, proteinürik, nefrotik ve üremik dönem olmak üzere üç bölümde ilerlemektedir. Amiloidozlu hastalara kronik böbrek yetersizliği döneminde tedavi amaçlı böbrek aktarımı yapılabilmekte ve kolşisin değiştirilmiş böbreği ikincil amiloidozdan korumaktadır. Ailesel Akdeniz Ateşi'nin gidişi sırasında nadir olarak glomerülonefrit gibi amiloidoz dışı böbrek patolojileri de görülebilmektedir (7).

## **2.5. Laboratuvar bulguları:**

Hastalığın tanı koydurtucu ve özgün olan bir laboratuvar verisi bulunmamaktadır. Atak sırasında akut faz proteinlerinde belirgin yükselme olmakta ve ataksız dönemde ya normale dönmekte ya da atakların üçte ikisinde normale dönmese de anlamlı düşüş görülmektedir. C reaktif protein atak döneminde hastaların tümünde yükselmekte, çökme hızı %90'ında, fibrinojen %60'ında artmakta ve lökositoz ise hastaların %50'sinde ortaya çıkmaktadır. Ataklarda trombositoz görülmemekte ve ferritin düzeyleri artmamaktadır (47). Atak sırasında geçici albüminüri ve hematurilere rastlanabilmektedir (48).

## **2.6. Tanı**

Hastalığın tanısı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Daha önce önerilen Heller tanı ölçütleri 1997'de yeniden gözden geçirilmiştir (Tablo 1). Tanı için öncelikle klinik veriler ve öykü yol göstermektedir. Şüphelenilen olgularda atak sırasında ve atak sonrasında akut faz yanıtı değerlendirilir. Bunlar da hastalık lehine yorumlanırsa kolşisin ile atak sıklığına göre 3 6 ay süreyle test tedavisine başlanır. Bu süre sonunda atak sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma olursa ya da ataklar

tamamen kaybolursa AAA tanısı konulur. Son çalışmalardan sonra tüm dikkatler genotip çalışmalarına yöneltilmiştir. Daha önce sözü edilen 4 mütasyon hastaların %80-85'inde bulunmaktadır. Şüphelenilen bir hastada bu mütasyonların bileşik heterozigot ya da homozigot olarak bulunması tanı lehine kabul edilmektedir. Ancak klinik olarak AAA olan hastaların %15-20 kadarında tek mutasyon bulunmakta, % 5-10 kadarında ise bilinen mutasyonlardan hiç birine rastlanmamaktadır. Ayrıca serbest toplumda taşıyıcılık oranı çok yüksek olduğu için bu sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir. Dolayısı ile AAA günümüzde hala klinik verilere dayanan bir tanıdır. Hastalık etkinliğinin değerlendirilmesinde ise Tel-Hashomer (Tablo 2) hastalık ağırlık ölçütü kullanılmaktadır (49, 50).

**Tablo 1.** Livneh ailesi Akdeniz Ateşi tanı ölçütleri

---

Tanı için 2 major ya da 1 minör ölçüt gereklidir

---

**Majör ölçütler**

- Tipik ataklar
- 1. Peritonit (yaygın)
- 2. Plörit (tek taraflı) ya da perikardit
- 3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
- 4. Tek başına ateş

**Minör ölçütler**

- Tam olmayan ataklar iki ya da tek bölgeyi tutabilen
- 1. Göğüs
- 2. Eklem
- 3. Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı
- 4. Kolşisin tedavisine iyi yanıt

**Destekleyici ölçütler**

- 1. Ailede AAA öyküsü
  - 2. Uygun etnik köken
  - 3. Hastalığın 20 yaşından önce başlaması
  - Atak özellikleri (4-7)
  - 4. Ağır ve yatak istirahatini gerektiren ataklar
  - 5. Kendiliğinden geçmesi
  - 6. Ataklar arasındaki bulgusuz dönem
  - 7. Aşağıdaki testlerden bir ya da daha fazlasında oluşan geçici yangısal yanıt:  
lökosit, sedimantasyon hızı, serum amiloid A, fibrinojen
  - 8. Aralıklı proteinüri ve hematüri
  - 9. Apendektomi ya da tanılandırıcı laparotomi öyküsü
  - 10. Ailede akrabalık
-

**Tablo 2.** Tel-Hashomer tanı kriterleri

(≥2 majör veya 1 majör 2 minör kesin tanı. 1 majör, 1 minör muhtemel tanı)

---

**Majör Kriterler**

1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. AA tipi amiloidoz
3. Kolşisin tedavisine yanıt

**Minör Kriterler**

1. Tekrarlayan ateş atakları
  2. Erizipel benzeri eritem
  3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü
- 

## 2.7. Tedavi

Hastalığın tanımlanmasından 1970'li yılların başına gelene dek çeşitli tedavi yöntemleri tanımlanmış olsa da bu tarihten itibaren hastalığın tek tedavi ajanı kolşisindir. Kolşisinin, AAA tedavisinde ancak sürekli kullanılırsa etkili olabileceği ilk kez Emir Özkan (51) ve bunu izleyerek SE Goldfinger (52) tarafından 1974'de bildirilmiştir. Bitkisel kökenli bir fenantren derivativesi olan kolşisin mitozu metafazda keserek hücre bölünmesini durdurur. Ailesel Akdeniz Ateşi'ndeki etkisinin ise tam olarak bilinmemesine karşın lizozomal degranülasyonu engellemek ve hücre duvarını sağlamlaştırmak yolu ile olduğu sanılmaktadır. Bir diğer önemli etkisi ise akut faz proteinlerinden serum amiloid A düzeyini baskılamasıdır (53,54). Kolşisin tedavisi ile AAA'lı hastalarda hem nöbet şiddeti, hem de nöbet sıklığı belirgin olarak azalmaktadır. Hastaların yarısında nöbetler tamamen kaybolurken, % 30-40 kadarında kısmi baskılanma sağlanmakta, % 10 kadarında ise ataklar tam kontrol altına alınamamaktadır. Kolşisin sadece atak sırasında kullanılırsa, ya da o sırada doz arttırılırsa etkili değildir, esas etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Kolşisinin tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur. Tedaviye ara

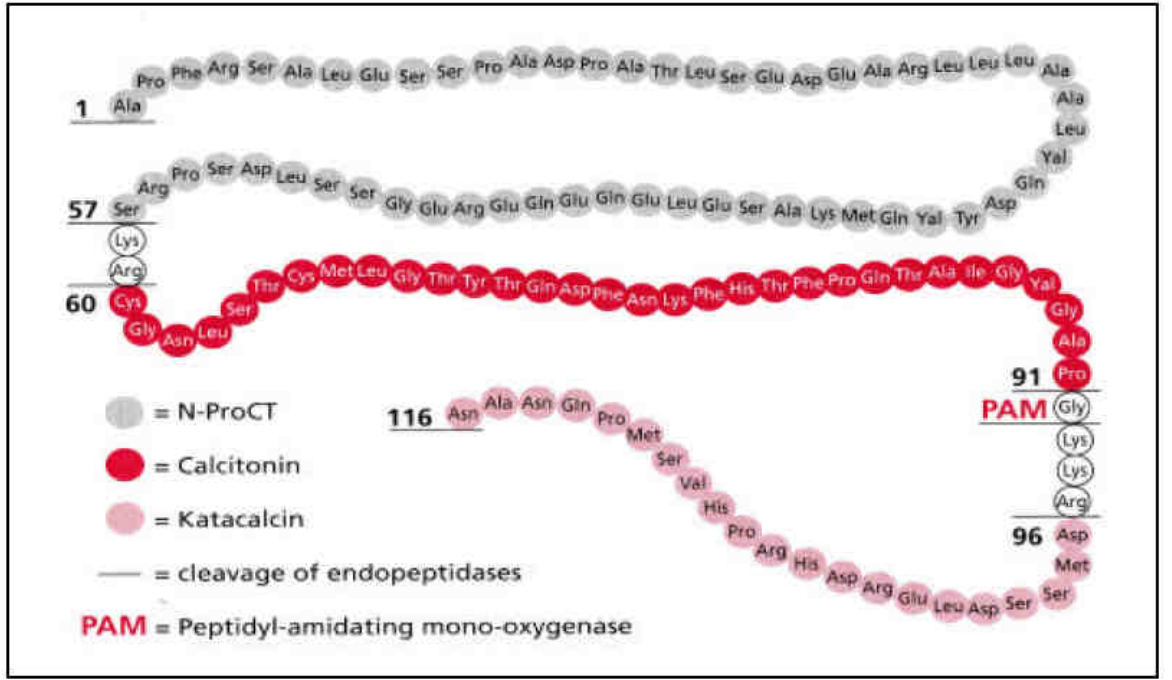
verilir verilmez ataklar yeniden başlamaktadır. Kolşisinin tedavide kullanılacak en düşük dozu 1 mg/gün ve en yüksek dozu ise 2 mg/gün olmalıdır. İlacın bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal ve çok nadiren geçici lökopeni ve trombopeni, miyozit, aminotransferazlarda yükselme gibi yan etkileri bulunmaktadır. İshalin ortaya çıktığı durumlarda doz azaltımına gidilebilir. İlaç dozu ishal geçtikten sonra arttırılır. Kolşisin özellikle glomerül filtrasyon hızı düşük olgularda ciddi miyopatilere yol açabilmektedir. Ailesel Akdeniz Ateşi'ne bağlı olarak ortaya çıkan artritlerde kolşisin tedavisine steroid dışı yangı karşıtı ilaçlar eklenmelidir. Bu noktada en çok kullanılan ilaçlar endometazin ve ibuprofendir (7).

## **2.8. İzlem**

Ailesel Akdeniz ateşli olgular kolşisin tedavisi altında ortalama 4-6 aylık aralar ile mutlaka görülmelidir. İzlem sırasında olguların her birinde oluşabilecek olan anemi, lökopeni, trombositopeni ve kas enzim düzeyleri ile idrar değişiklikleri kontrol edilmelidir. Kolşisin tedavisi ile olgularda belirgin bir komplikasyon ortaya çıkmamaktadır (7).

## **2.9. Prokalsitonin**

Prokalsitonin, aktif hormon olan kalsitoninin bir öncüsü olup yaklaşık 14,5 kDa molekül ağırlığında ve 116 aminoasitten meydana gelmiş, hormonal aktivitesi olmayan, sistemik dolaşımda uzun yarılanma ömrüne sahip bir proteindir (Şekil 4) (53-55). İlk kez 1992'de yanık nedeniyle sepsis gelişen hastalarda kan kalsitonin düzeyi normal olduğu halde, PCT düzeyinin çok yüksek olması dikkat çekmiştir (56).



**Şekil 4.** Prokalsitonin moleküler yapısı

Daha sonraki gözlemlerde özellikle sepsisli çocuklarda hastalığın başlangıcında kan PCT düzeylerinin çok yükseldiği ve tedavi ile uyumlu olarak da azaldığı saptanmıştır (57). Bu dönemden sonra yapılan birçok çalışmada PCT'in ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda karaciğerde sentezinin arttığı gösterilmiştir (54,58). Deneysel çalışmalarda periferal kan mononükleer hücrelerinden de PCT salgılandığı saptanmıştır (53,54,59). Bu gün için bu molekülün, sepsisin en erken inflamatuvar belirteçlerinden biri olduğu kabul edilmektedir (60). Serum PCT düzeyleri, bakteriyel yayılımın derecesi ile doğru orantılı bir şekilde artış göstermektedir (58,61). Özellikle sepsis, septik şok ve multiorgan yetmezliği durumlarında yükseldiği ortaya konmuştur. Lokalize bakteriyel, ciddi viral enfeksiyonlar ve non-enfeksiyöz sistemik inflamatuvar durumlarda ise PCT konsantrasyonlarının çok fazla yükselmediği görülmüştür (55,62). Ayrıca yapılan çalışmalar tüberküloz ve solunum yolu enfeksiyonlarında da PCT düzeylerinin normal olduğu bulunmuştur (63). PCT düzeylerinin otoimmün hastalıklarda (SLE, romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalıkları) diğer akut faz reaktanlarının aksine yükselmediği, buna ilave olarak ANCA pozitifliği olan vaskülitli hastalarda çok hafif yükseldiği görülmüştür (64,65).

Vücutta PCT sentezi, inflamatuvar aktivite ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile yakından ilgilidir. IL-6, IL-8, neopterin ve TNF $\alpha$  gibi sitokinler protein yapısında yarı ömrü ve stabilitesi düşük moleküllerdir. Hastanın immunolojik durumundaki değişikliklerden çok kolay etkilenir ve hızla tetiklenirler. Prokalsitoninin ise yarılanma süresi 20-30 saattir ve hastalıkların klinik seyri esnasında plazma konsantrasyonu stabil kalmaktadır. Bu durum genellikle hastaya ulaşımında güçlük olan ve kısa sürede inceleme yapılamayan durumlarda hastalık aktivasyonunun laboratuvar olarak kanıtlanmasında yararlı olabilir (54).

## **2.10. Faktör VIII**

Pıhtılaşma faktörlerinden biri olan Faktör VIII, akut faz yanıtında plazmada yükselen bir başka proteindir (66). Yapılan çalışmalarda cerrahi sonrasında, akut miyokard enfarktüsünde ve nefrotik sendrom gibi durumlarda akut faz yanıtı olarak arttığı gösterilmiştir. Ancak akut ve kronik inflamasyonda FVIII'in artış mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Diğer taraftan bu artış inflamatuvar hastalıklarda miyokard enfarktüsü, arterial ve venöz trombus riskini de birlikte getirmektedir (67,68).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Seçimi, çalışmaya dahil edilme ve çıkarılma kriterleri**

Kliniğimizde tanısı Tel-Hashomer kriterleri esas alınarak takip edilen 30 AAA hastası; a) atak sırasında, b) ataksız erken dönemde (1 hafta sonra) c) ataksız geç dönemde (2-3 ay sonra) klinik ve laboratuvar incelemeleri ile değerlendirildi. Hastalar atak, atak dışı (2 ayrı grup) olarak kendi içinde 3 gruba ayrıldı Hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, boyu, ağırlığı, tanı yaşı, kullandığı kolşisin dozu ve süresi, atak sıklığı, mutasyon tipi kaydedildi ve ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Atak ile gelenlerde semptomların başlangıcından itibaren geçen süre (saat) kaydedildi. AAA hastalığı tanısı kesin olmayan, AAA hastalığı dışında farklı bir kronik hastalığı olan, kolşisin dışında farklı bir medikal tedavi kullanan ve değerlendirilmelerinden önceki 10 günlük dönemde travma ve enfeksiyon gibi inflamasyona ait öykü ve klinik bulguları olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Çalışma döneminde atak geçirdiği için değerlendirmeye alınan hastalar sonraki 3 ay içerisinde yeniden atak geçirdiklerinde çalışma dışı bırakıldılar. İlave olarak AAA tanılı ve amiloidoz gelişmiş olan, uzamış artrit ve febril miyalji kliniği ile başvuran hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Değerlendirme döneminde travma ve enfeksiyon gibi inflamasyona ait öykü ve klinik bulguları saptanmayan, kronik başka bir hastalığı olmayan, herhangi bir medikal tedavi almayan sağlam çocuklar kontrol grubu olarak değerlendirmeye alındı.

#### **3.2. Etik kurul onayı**

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda 07.06.2004 tarihinde 53-1297 kararı ile onaylandı.

### 3.3. Laboratuvar Çalışmaları

Laboratuvar çalışmaları, hastaların atakları sırasında, ataksız dönemlerinde ve kontrol grubunda olmak üzere tam kan sayımı, EÇH, CRP, fibrinojen, PCT, FVIII, düzeylerinin değerlendirilmesi şeklinde yapıldı.

**Kan sayımı:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Beckman Coulter hematoloji analizatörü ile çalışıldı.

**Eritrosit çökme hızı:** Aynı laboratuvarında konvansiyonel Westergren tüp yöntemi ile çalışıldı.

**C-Reaktif protein:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Merkez Laboratuvarı'nda Dade Behring (Germany) cihazında nefelometrik yöntemle değerlendirildi. Normal aralık 0.0–0.8 mg/dL olarak kabul edildi.

**Fibrinojen:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği Hematoloji Laboratuvarı'nda Behring koagülometrede Clauus yöntemiyle çalışıldı. Normal aralık 180-350 mg/dl olarak kabul edildi.

**Faktör VIII:** Faktör VIII düzeyleri için sodyum sitratlı tüpe 4 ml kan alınıp, bundan elde edilen plazmadan deficient VIII kitleri (Sigma Diagnostics, St. Louis, MO., USA) kullanılarak Organon Coag-A-Mate XM model koagülometre ile değerlendirme yapıldı. Faktör VIII için normal değerler % 50-150 IU/dl olarak kabul edildi.

**Serum prokalsitonin düzeyleri:** İmmunofloresan yöntemle Kryptor Sensitive PCT (BRAHMS) kitleri ile tam otomatik kryptor cihazı ile ölçüm yapıldı (69). Alınan kan örnekleri kısa sürede serumları ayrılıp -20 °C nin altında derin dondurucuda saklandı ve daha sonra biriken örnekler topluca çalışıldı. Prokalsitonin için cut-off değeri 0.5ng/ml kabul edildi.

**İstatistik değerlendirme:** Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma dışı bırakılanlar:

Çalışma başlangıcındaki 30 hastanın 4'ü kontrollere gelmemelerinden, 4'ü çalışmaya atak geçirme nedeniyle dahil edildiği halde sonraki ilk üç ayda tekrarlayan ataklar geçirdiklerinden, 1'i ise AAA hastalığının uzamış febril miyalji bulgularının varlığından dolayı çalışma dışı bırakıldı.

### 4.2. Hasta ve kontrol grubu sonuçları:

Geriye kalan 21 AAA hastası ve 19 sağlıklı çocuk kontrol grubu olmak üzere çalışmaya alındı. Hasta grubunda 10 erkek, 11 kız varken kontrol grubunda 8 erkek 11 kız vardı. Cinsiyete göre hasta ve kontrol grubunda fark saptanmadı ( $p>0.7$ ). Hastaların ortalama yaşı ( $10\pm 4.6$  yıl) ile kontrol grubu ( $10.6\pm 4.2$  yıl) arasında istatistiksel fark yoktu ( $p>0.6$ ). Hastaların 17'si eski tanı ve takipli (ortalama takip süresi  $47.7\pm 35.5$  ay), 4 hasta yeni tanı almış hastalardı.

### 4.3. Atak sırasındaki klinik bulgular:

Karın ağrısı (%52), artrit veya artralji (%52), göğüs ağrısı (%24) ve ateş (%24) olarak belirlendi. Eski tanıli hastaların tümü kolşisin ( $0.5 - 2$  mg/gün) tedavisi almaktaydılar.

### 4.4. Çalışmaya alınan hastaların MEFV genindeki mutasyon analizleri:

5 hastada M694V heterozigot, 10 hastada M694V homozigot, 2 hastada M694V/V726A bileşik heterozigot, 1 hastada M680I/M694V bileşik heterozigot, 1 hastada M680I/E148Q, 1 hastada M694V/E148Q ve 1 hastada M680I

homozigot mutasyon saptandı.

#### 4.5. Hastaların atak sırasında değerlendirilmesi

Hastalarda atağın başlaması ile birlikte inflamatuvar yanıt açısından klinik ve laboratuvar olarak değerlendirme en erken 6 en geç 60 saat içinde (ortanca 30 saat) yapıldı.

Atak sırasında yapılan incelemelerde hastalar ile kontrol grubu arasında hematokrit ve trombosit değerleri yönünden anlamlı fark saptanmadı. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığının tanımlanmasında kullanılan geleneksel laboratuvar incelemeleri olan CRP, EÇH ve fibrinojen değerleri ataktaki hastalarda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek saptandı. Prokalsitonin ve FVIII düzeylerinin hastaların atak döneminde kontrol grubuna göre daha yüksek değerlere ulaştığı gözlenmekle birlikte, bu değerlerin her iki değişken içinde klinikte kullanılan cut-of değerlerinin üzerine çıkmadığı saptandı (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hastaların atak sırasındaki bulguları ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	<b>Atak dönemi</b> ortanca (min-maks)	<b>Kontrol grubu</b> ortanca (min-maks)	<b>p</b>
Hematokrit (%)	38.4 (32.2–45)	39.1 (36–48)	0.19
Lökosit ( $\times 10^9/L$ )	9850 (4200–29700)	6550 (4700–11100)	<0.01
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	307500 (12100–544000)	341000 (225000–425000)	0.7
CRP (mg/dl)	4.56 (0.61–19.3)	0.3 (0.015–0.43)	<0.001
EÇH (mm/saat)	35 (18–80)	8 (2–35)	<0.001
Fibrinojen (mg/dl) (normal 180-350)	465.5 (376–983)	256.5 (159–390)	<0.001
PCT (ng/ml) (normal <0.5)	0.068 (0.007–2.54)	0.031 (0.01–0.08)	0.03
FVIII (IU/dl) (normal 50-150)	123.5 (87–210)	99.2 (61–120.3)	<0.01

#### 4.6. Atak dönemi ile atak sonrası dönemdeki bulguların karşılaştırılması

Hastalarda atak sonrasında iki ayrı dönemde değerlendirmeler tekrarlandı. İlk değerlendirme 6-10 gün içinde (ortanca 7 gün), ikinci değerlendirme 60-120 gün (ortanca 101 gün) sonra yapıldı. Hastaların ataklarının başlangıç dönemi ile daha sonraki kontrolleri karşılaştırıldığında lökosit, CRP ve fibrinojen değerleri yönünden çok anlamlı fark bulundu. Bu farklılık atak sonrası normal değerlere gerileme olarak değerlendirildi. PCT ve FVIII değerleri atak dönemi ile atak geçtikten sonraki dönemlere göre anlamlı olarak yüksek değerlerde bulundu. Ancak bu yüksek değerlerin bile hem PCT'nin hem de FVIII'in klinik kullanımında normal kabul edilen değerlerinin altında olduğu görüldü (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hastaların atak ve ataktan sonrası değerlerinin karşılaştırılması

	Atak dönemi Ortanca (min- maks)	Atak sonrası dönem		<i>p</i>
		7 gün Ortanca (min- maks)	101 gün Ortanca (min- maks)	
Hematokrit (%)	38.4 (32.2–45)	37.5 (28–41)	37.8 (33–41)	0.2
Lökosit (x10 <sup>9</sup> /L)	9850 (4200–29700)	7600 (5100–18300)	7100 (4700–9700)	<0.001
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	307500 (12100–544000)	321000 (172000–602000)	354000 (141000–404000)	0.2
CRP (mg/dl)	4.56 (0.97–19.3)	0.46 (0.11–9.5)	0.49 (0.1–2)	<0.001
EÇH (mm/saat)	35 (18–80)	21 (2–51)	23 (13–60)	0.07
Fibrinojen (mg/dl) (normal 180-350)	465.5 (376–983)	356 (220–635)	350 (249–462)	<0.01
PCT (ng/ml) (normal <0.5)	0.068 (0.007–2.54)	0.025 (0.005–0.25)	0.031 (0.006–0.059)	0.02
FVIII (IU/dl) (normal 50-150)	123.5 (87–210)	106 (65–171)	100.5 (56.7–132.7)	0.01

#### 4.7. Atak sonrası dönem ile kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması

Hastaların atakları geçtikten sonra yapılan incelemeler sonucu elde edilen değişkenler arasında CRP, EÇH ve fibrinojenin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi. PCT ve FVIII değerleri için gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Atak sonrası dönemler ile kontrol grubunu karşılaştırılması

	Kontrol grubu ortanca (min-maks)	Atak sonrası dönem		<i>p</i>
		7 gün Ortanca (min-maks)	101 gün Ortanca (min-maks)	
Lökosit ( $\times 10^9/L$ )	6550 (4700–11100)	7600 (5100–18300)	7100 (4700–9700)	0,06
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	341000 (225000– 425000)	321000 (172000–602000)	354000 (141000–404000)	0.4
CRP (mg/dl)	0.3 (0.015–0.43)	0.46 (0.11–9.5)	0.49 (0.1–2)	<0.01
EÇH (mm/saat)	8 (2–35)	21 (2–51)	23 (13–60)	0.001
Fibrinojen (mg/dl) (normal 180-350)	256.5 (159–390)	356 (220–635)	350 (249–462)	<0.001
PCT (ng/ml) (normal <0.5)	0.031 (0.01–0.08)	0.025 (0.005–0.25)	0.031 (0.006–0.059)	0.8
FVIII (IU/dl) (normal 50-150)	99.2 (61–120.3)	106 (65–171)	100.5 (56.7–132.7)	0.2

**Tablo 6.** Hastaların demografik verileri

Hasta No	Yaş (Yıl)	Cins	Takip süresi (Ay)	Takip uyumu	Atak Tipi
1	3,50	K	12,00	Düzenli	Abdominal
2	7,50	E	13,00	Düzenli	Plörit+Ateş
3	13,25	E	56,00	Düzenli	Abdominal
4	14,00	E	0,00	Yeni tanı	Plörit
5	10,25	E	2,00	Düzenli	Plörit
6	11,00	E	36,00	Düzenli	Plörit
7	6,00	K	0,00	Yeni tanı	Abdominal+Artrit
8	14,50	K	21,00	Düzenli	Abdominal
9	8,00	K	60,00	Düzensiz	Abdominal
10	2,50	K	0,00	Yeni tanı	Abdominal+Ateş
11	13,00	E	96,00	Düzensiz	Abdominal+Artrit
12	3,50	E	0,00	Yeni tanı	Abdominal+Ateş
13	11,00	K	96,00	Düzenli	Artrit+Ateş
14	15,50	E	72,00	Düzenli	Artrit
15	11,60	K	0,00	Yeni tanı	Abdominal
16	8,70	K	36,00	Düzenli	Ateş
17	9,00	K	48,00	Düzenli	Abdominal
18	11,60	E	12,00	Düzenli	Abdominal+Artrit
19	17,00	K	120,00	Düzenli	Plörit
20	2,50	E	0,00	Yeni tanı	Abdominal
21	17,90	E	36,00	Düzensiz	Abdominal

**Tablo 6.** Hastaların atak geçirirken elde edilen değerleri (devamı)

<b>Hasta No</b>	<b>Atak –Tetkik arası süre (saat)</b>	<b>Hemoglobin</b>	<b>Hematokrit</b>	<b>Lökosit</b>	<b>Trombosit</b>
1	57	12,80	38,20	7500	294000
2	6	13,40	41,80	18300	255000
3	16	14,20	42,50	17400	208000
4	30	13,4	38,5	9800	308000
5	12	13,40	40,10	12600	429000
6	33	12,60	38,70	10700	232000
7	14	12,60	36,80	10900	218000
8	20	10,50	32,20	18400	260000
9	28	11,80	35,50	5900	437000
10	30	13,1	38,6	9800	305000
11	60	11,20	35,70	9700	544000
12	48	11,20	32,50	10000	470000
13	41	13,60	42,30	9600	364000
14	18	13,70	41,20	8300	243000
15	60	12,10	37,30	8800	407000
16	30	13,0	38,6	9700	307000
17	39	11,40	33,30	4200	376000
18	5	12,90	39,70	29700	348000
19	9	12,80	39,00	6200	275000
20	60	10,60	32,20	8300	121000
21	48	15,50	45,20	12700	321000

**Tablo 6.** Hastaların atak geçirirken elde edilen değerleri (devamı)

<b>Hasta No</b>	<b>Fibrinojen</b>	<b>Prokalsitonin</b>	<b>Faktör VIII</b>	<b>CRP</b>	<b>Sedimentasyon</b>
1	492	0,008	87,0	0,787	30
2	457	2,549	125,0	2,600	20
3	376	0,029	205,0	2,750	20
4	465	.	.	4,50	38
5	412	0,044	93,0	0,974	38
6	430	0,130	95,0	13,700	36
7	692	0,300	148,0	9,100	42
8	461	0,280	111,0	4,50	24
9	983	0,246	130,0	14,100	60
10	460	.	.	4,45	37
11	477	0,037	136,0	5,030	80
12	519	1,630	181,0	13,100	34
13	470	0,026	144,0	3,340	36
14	434	0,047	106,0	4,340	19
15	404	0,035	116,0	1,020	41
16	502	.	.	4,60	39
17	417	0,007	105,0	0,619	70
18	581	0,068	210,0	4,560	18
19	488	0,043	130,0	6,700	68
20	384	0,030	122,0	2,680	33
21	627	.	91,7	19,300	27

**Tablo 7.** Hastaların atak geçirdikten sonraki ilk kontrollerinden elde edilen değerleri

Hasta No	Atak - ilk Kontrol arası süre (gün)	Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit	Trombosit
1	7	.	.	.	.
2	7	11,80	35,40	18300	306
3	.	.	.	.	.
4	7	13,20	40,00	13500	685
5	7	.	.	.	.
6	6	12,50	37,50	7500	276
7	8	12,70	38,10	6400	602
8	7	9,10	27,60	9000	301
9	7	12,60	38,00	5100	434
10	7	11,00	32,60	8500	410
11	.	.	.	.	.
12	7	12,50	36,70	8100	382
13	7	13,40	40,20	9300	366
14	8	13,70	41,10	7900	263
15	7	12,50	37,50	6300	423
16	7	12,20	36,00	6700	297
17	7	12,00	35,00	3700	320
18	15	12,30	36,90	7500	321
19	7	13,00	39,00	6300	278
20	7	10,60	31,80	10200	72
21	7	16,30	.	7600	429

**Tablo 7.** Hastaların atak geçirdikten sonraki ilk kontrollerinden elde edilen değerlerin (devamı)

Hasta No	CRP	Sedimentasyon	Fibrinojen	Prokalsitonin	Faktör VIII
1	.	.	.	0,032	87,0
2	9,500	51	635	0,259	74,0
3	.	.	.	.	.
4	8,400	70	808	0,245	110,0
5	0,533	.	326	0,007	68,0
6	3,990	46	432	0,063	93,0
7	0,398	16	306	0,051	125,0
8	0,900	12	356	0,025	144,0
9	0,300	26	419	0,006	85,0
10	1,090	20	464	0,082	171,0
11	.	.	.	.	.
12	0,180	17	347	0,005	128,0
13	0,460	6	411	0,008	106,0
14	0,294	29	360	0,022	101,0
15	0,119	27	314	0,009	110,0
16	2,320	32	495	0,009	92,0
17	0,150	42	394	0,037	91,700
18	2,040	18	472	0,008	146,000
19	0,600	21	.	0,031	117,0
20	0,420	24	287	0,045	164,0
21	0,781	2	220	.	65,5

**Tablo 8.** Hastaların atak geçirdikten sonraki ikinci kontrollerinden elde edilen değerler

Hasta No	Atak - ikinci Kontrol arası süre (gün)	Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit	Trombosit
1	84	12,30	35,90	6600	331
2	120	11,90	36,60	8400	322
3	108	13,90	42,60	6100	287
4	80	15,20	46,30	7700	406
5	110	14,10	42,40	8000	398
6	113	13,30	41,00	7100	216
7	90	11,70	33,30	5600	361
8	105	12,50	38,80	5600	225
9	160	12,90	38,70	4900	358
10	60	11,90	35,60	6900	261
11	105	12,10	35,60	5600	326
12	98	11,50	33,60	9700	334
13	79	13,10	.	8200	354
14	76	13,30	39,50	7100	234
15	87	12,20	37,80	7100	384
16	110	13,00	38,10	9000	285
17	.	.	.	.	.
18	180	12,10	37,40	7500	400
19	105	12,70	38,90	4700	404
20	95	12,30	37,40	8000	141
21	95	15,10	45,30	6300	399

**Tablo 8.** Hastaların atak geçirdikten sonraki ikinci kontrollerinden elde edilen değerler (devamı)

Hasta No	CRP	Sedimentasyon	Fibrinojen	Prokalsitonin	Faktör VIII
1	0,025	12	303	0,022	99,0
2	0,240	14	271	0,052	71,0
3	0,070	13	283	0,513	120,0
4	0,206	13	380	0,050	89,0
5	0,163	18	390	0,025	91,0
6	0,552	13	314	0,059	94,0
7	1,580	60	376	0,044	123,7
8	0,479	17	259	0,006	114,0
9	0,100	24	347	0,028	102,0
10	0,110	18	246	0,038	111,0
11	3,850	45	480	0,189	131,0
12	2,070	25	462	0,031	125,4
13	0,450	26	356	.	125,4
14	0,662	31	342	0,009	89,3
15	0,308	14	350	0,026	113,8
16	0,308	7	235	0,052	87,0
17	.	54	603	0,008	92,9
18	0,353	22	356	0,052	.
19	0,870	24	423	0,058	91,7
20	0,892	23	369	0,048	132,7
21	0,490	16	249	0,037	56,7

**Tablo 9.** Kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verileri

Kontrol	Yaş (yıl)	Cins	Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit	Trombosit
1	11,00	K	13,40	40,00	11100	396000
2	10,00	K	12,90	38,60	5900	362000
3	8,00	K	13,20	38,10	6500	339000
4	5,00	K	12,10	36,00	6300	341000
5	17,00	E	14,60	43,80	7300	341000
6	11,00	K	12,70	37,60	6000	298000
7	16,00	E	15,80	48,10	5400	230000
8	8,00	K	13,20	39,60	6800	270000
9	10,80	K	14,00	42,00	7800	383000
10	12,90	E	15,70	44,80	8400	366000
11	5,00	K	13,10	36,30	6400	32000
12	4,00	E	13,00	38,50	5500	412000
13	3,50	E	12,50	37,60	8400	397000
14	15,00	E	12,50	37,80	6600	229000
15	9,50	E	12,50	36,20	8600	359000
16	16,00	K	13,70	40,60	4700	425000
17	11,50	E	.	.	.	.
18	14,50	K	14,30	42,90	5500	256000
19	14,00	K	14,20	42,10	8300	225000

**Tablo 9.** Kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verileri (devamı)

<b>Kontrol</b>	<b>CRP</b>	<b>Sedimentasyon</b>	<b>Fibrinojen</b>	<b>Prokalsitonin</b>	<b>Faktör VIII</b>
1	0,199	15	326	0,050	96,700
2	0,430	26	342	0,033	71,000
3	0,336	13	247	0,040	116,000
4	0,308	7	266	0,056	106,200
5	0,308	2	235	0,048	87,000
6	0,300	5	171	0,006	90,500
7	0,028	4	159	0,047	65,800
8	0,029	12	218	0,021	85,900
9	0,350	7	288	0,031	105,000
10	0,039	15	272	0,008	200,000
11	0,308	2	226	0,007	94,200
12	0,400	35	390	0,032	117,000
13	0,308	.	308	0,008	99,240
14	0,027	5	202	0,008	120,300
15	0,308	10	337	0,008	109,200
16	0,359	18	300	0,024	102,000
17	.	.	.	0,080	102,000
18	0,015	8	216	0,032	61,000
19	0,300	8	230	.	.

## 5. TARTIŞMA

Atak sırasında hastalardaki bilinen akut faz reaktanlarından periferik kanda lökosit sayısı, CRP, EÇH ve fibrinojen değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu beklenen durum aynı zamanda klinik bulgular yanında atağın tanımlanmasında faydalı olduğu bilinen sonuçlardı. Prokalsitonin değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna (ortanca: 0.031 ng/mL) göre atak sırasındaki hastalarda (ortanca: 0.068 ng/mL) anlamlı olarak daha yüksek değerlerde olduğu gözlemlendi ( $p=0.03$ ). Bu değerlere göre AAA hastalığının atak döneminde ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın PCT değerlerinde bir miktar yükselmeye neden olduğu söylenebilir. Çok sayıda çalışma PCT'nin özellikle bakteriyel sepsiste yükseldiğini göstermiş ve sonuçta 0.5 ng/mL değeri sepsis tanısı için bir eşik değer olarak kabul edilmiştir. Buna göre 0.5-2 ng/mL değerleri arası olası sepsis kabul edilirken, 2 ng/ml den daha yüksek değerlerde ciddi sepsis bulgusu olarak değerlendirilmektedir (55,57).

Vücutta bakteriyel bir sepsis durumu olmadan da ortaya çıkabilen sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda (SIRS) PCT yükselme göstermektedir (70). Ancak yapılan çalışmalarda SIRS'de görülen yükselme bakteriyel sepsiste olandan daha düşük düzeylerde gerçekleşmektedir (55). Diğer taraftan PCT değerinin 0.5 ng/ml den daha aşağıda saptanması sepsis olasılığından uzaklaştırırken de lokalize bir diğer enfeksiyondan uzaklaştırmaz. Hatta bir diğer çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonlarında PCT 0.25-0.5 ng/mL değerleri arasında görülebildiği ve antibiyotik tedavisinin geçerli olabileceği rapor edilmektedir (71). Sonuç olarak hastalıklara özgün çalışmalar farklı cut-off değerlerini beraberinde getirmektedir.

Çalışmamızda AAA'lı hastaların atakları sırasında sağlıklı bireylere göre PCT değerleri bir miktar yüksek saptanmıştır ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır. İlave olarak bu değerler atakların düzeldiği dönemler olan iki ayrı dönemde yeniden değerlendirildiğinde sağlıklı bireyler ile aynı düzeylere döndüğü görülmüştür. Ancak çalışmamızda atağın varlığını gösterecek bir cut-off değeri belirlenmemiştir. Günümüzde klinikte PCT değerini ölçmede kullanılan 5 ayrı

yöntem bulunmaktadır (BRAHMS, Germany). Bu testlerin farklı analitik ve fonksiyonel hassasiyet düzeyleri vardır. Sözcüğü PCT-Q acil servislerde çabuk karar vermeyi sağlayan ve değerleri semikantitatif veren bir yöntemdir. Bu tip ölçüm ile  $< 0.5$ ,  $\geq 0.5$ ,  $\geq 2$  veya  $\geq 10$  ng/ml şeklinde PCT değerleri elde edilebilir. Diğer dört PCT ölçme yöntemi (PCT-LIA, PCT-LIA Sensitive, PCT Kryptor Sensitive ve PCT Liaison) kantitatif ve hassas sonuçlar verebilmektedir (55). Çalışmamızda kullanılan PCT değerlendirme yöntemi klinik olarak uyumlu ve hassas bir yöntemdir (72). Bu yöntemle değerlendirdiğimiz AAA atağı geçiren hastaların sadece ikisinde PCT düzeyi genel kabul gören cut-off değeri olan 0.5 ng/ml'nin üstünde saptanırken diğer hastaların hiçbiri bu değer üstünde bulunmamıştır. Sonuç olarak AAA hastalığının atak dönemindeki inflamasyonda PCT düzeyi vücutta artmakta olmasına rağmen bu değerler atağın tanımlanmasında yardımcı olabilecek pratik değerler değildir. Diğer taraftan bu bulgu AAA hastalarında PCT'nin bilinen cut-off değerinden daha yüksek düzeylere yükselmesine neden olan ve atakla karışabilen ciddi enfeksiyöz olayların ayrılmasını sağlayabilir. Bu tabloların en önemlilerinden biri özellikle AAA ataklarının karın ağrısı bulguları ile karışabilen akut apendisittir. Hatta AAA hastalarında elektif laparoskopik apendektominin güvenli olduğunu ve gereksiz acil cerrahi girişimi önleyebileceğini bildirenler vardır (73).

Bir başka çalışmada PCT seviyelerinin perfore veya nekroze apendisitli hastalarda  $>0.5$  ng/mL'den daha yüksek olabileceğine dikkat çekilmiştir (74). Kısacık ve ark. (75) yakın zamanda yaptıkları çalışmalarında karın ağrısı şeklinde atak geçiren AAA hastaları ile benzer karın ağrısı yakınması olan akut apendisit hastalarında PCT düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada karın ağrısı şeklinde AAA atağı geçiren hastaların %10'unda PCT değeri 0.5 ng/mL değerinin üzerinde iken akut apendisitli hastaların % 62'sinde bu düzeyin üzerinde PCT değeri saptamışlardır. Bu sonuçlar ile karın ağrısı ile gelen AAA ataklarını akut apendisitten ayırmada PCT'nin faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Kısacık ve ark. (75) bu çalışmalarında atak dışı dönemde PCT düzeylerini değerlendirmediklerini ve bunun çalışmalarını sınırlayıcı bir etken olduğunu da belirtmişlerdir. Yine yakın dönemde Çolak ve ark. (76) AAA hastalarında inflamatuvar aktiviteyi değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında ataksız dönemdeki 41 erişkin AAA hastası ile 31 sağlıklı bireyi

kontrol grubu olarak karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada ataksız dönemde olup kolşisin tedavisi almakta olan AAA hastaları ile sağlıklı bireyler arasında PCT düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır. İlave olarak PCT düzeyinin hiçbir ölçümde 0.5 ng/mL üzerine çıkmadığı da belirtilmiştir. Bununla birlikte ataksız dönemde sağlıklı bireylerle aynı düzeyde olan PCT'nin ataklar sırasında yükselebileceğini ve bunun atak tanımında bir avantaj sağlayabileceğini vurgulamışlardır (76).

Çalışmamız AAA hastalarındaki atak döneminde ve atak geçtikten sonraki iki ayrı dönemde PCT düzeylerinin ne şekilde değiştiğini ayrıntılı olarak göstermektedir. Bu sonuçlar PCT'nin AAA hastalarında atak sırasında sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat gibi daha yüksek bir değer gösterse de atağı tanımlamada tanısal değerinin yetersiz olduğu şeklinde yorumlanmasına neden olmuştur. Diğer taraftan bir miktar da olsa AAA atak sırasındaki inflamasyondan etkilenmekte atak dışı döneme göre değeri daha yüksek olmaktadır (Tablo 3-5).

Sistemik inflamasyon organizma için etkin bir protrombotik uyarıcıdır. İnflamasyon sürecinde prokoagulan faktörler artarken doğal antikoagulanlar ve fibrinolitik aktivite azalır (77). Bu gruptan AAA hastalığının inflamasyonunda en iyi bilinen fibrinojendir ve günümüzde atak döneminde klinik tanımlayıcılar ile birlikte klasik akut faz reaktanları içinde önemli bir yeri vardır. Çalışmamızda AAA hastalarının atak döneminde FVIII düzeylerinin atak geçtikten sonraki dönemler ile sağlıklı kontrol grubu değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Bununla birlikte, ortalanca değer olarak bu yükseklik FVIII düzeyinin kabul edilen 50-150 IU/dL arasındaki normal değerlerinin dışında değildi. FVIII düzeyleri de PCT değerlerine benzer olarak AAA hastalığının atak dönemindeki inflamasyonunda bir miktar yükselmekte ancak bu yükselme FVIII'in beklenen normal sınırları dışına çıkmamaktaydı. Hastaların yalnızca 3'ünde bu değer 150 IU/dl'nin üzerinde saptandı. Bu sonuçlar FVIII değerlerinin de AAA hastalığının atak döneminin tanımlamada kullanılamayacağı şeklinde yorumlandı. Akar ve ark (78) bir çalışmada 27 AAA hastasının 20'sinde atak döneminde FVIII düzeylerinin normal değerlerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu bulgunun tanısal amaçlı kullanılamayacağını belirtmişlerdir. Yakın dönemde ise Demirel ve

ark. (79) AAA hastalarında prokoagulan aktivitenin nasıl etkilendiğini değerlendiren çalışmalarında atak geçiren hastalar ve atak dışında olan hastaları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada FVIII düzeyleri yönünden gruplar arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen verileri yeniden gözden geçirirsek;

- Çalışmamızda klasik akut faz reaktanları ile PCT ve FVIII düzeyleri aynı hasta grubunda hem atak sırasında hem de atak dışı iki ayrı dönemde sağlıklı bireylerle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.
- Bu PCT ve FVIII düzeylerinin AAA hastalarının atak dönemindeki inflamatuvar süreçte ve sonrasında nasıl değiştiğini gösteren ilk çalışmadır.
- AAA atak sırasındaki inflamasyonda PCT ve FVIII düzeylerinin yükseldiği ancak bu yükselmelerin tanısal amaçlı kullanılamayacağı saptanmıştır.
- Özellikle PCT son yıllarda önem kazanan bir akut faz reaktanı olarak diğer inflamatuvar durumları AAA atağından ayırmada faydalı olabilir.
- Bu bulgulara ilave olarak, 3 aylık ataksız dönem sonunda CRP, EÇH ve fibrinojen değerlerinin halen anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek olması hastalarda subklinik inflamasyonun devam ettiğini göstermiştir.

## 6. ÖZET

### **Ailesel Akdeniz ateşinde akut faz yanıtı olarak prokalsitonin ve faktör VIII düzeylerinin değerlendirilmesi**

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) ataklar ve remisyonlarla karakteristik otozomal çekinik bir hastalıktır. Ataklar esnasında artan akut faz yanıtı sıklıkla ataksız dönemde normale döner. Prokalsitonin bakteriyel enfeksiyonları diğer inflamasyon nedenlerinden ayırmada C-reaktif protein'den (CRP) daha hassas bir testtir. Faktör VIII'de (FVIII) bilinen diğer bir akut faz reaktanıdır. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında daha önceden FVIII düzeyleri ile ilgili çok az bildiri varken, prokalsitonin ile ilgili çalışma yoktur.

Bu çalışmada AAA hastalarının atak ve atak dışı dönemlerinde geleneksel akut faz reaktanları ile birlikte serum prokalsitonin ve FVIII düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma grubu 21 (10 erkek, 11 kız) AAA hastasından ve 19 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Ailesel Akdeniz ateşi hastalığı tanısında tüm hastalarda Tell-Hashomer kriterleri esas alındı. Çalışma döneminde enfeksiyon bulguları olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Kan örnekleri hastaların tümünden atak başlangıcının ilk 72 saati içinde, atak geçtikten 7 gün ve 2-3 ay sonra olacak şekilde 3 ayrı dönemde alındı. Örneklerde kan lökosit, serum CRP, eritrosit çökme hızı (EÇH), fibrinojen, prokalsitonin ve FVIII düzeyleri çalışıldı. Aynı değişkenler sağlıklı kontrol grubunda da incelendi. Değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Atak dönemindeki CRP ve fibrinojen düzeyleri ataksız dönemlerdeki ve kontrol grubundaki düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Prokalsitonin ve FVIII

düzeyleyri atak döneminde hafif bir artış göstermekle birlikte bu değerler bu testlerin cut-off değerleri üzerine çıkmadı. Bu sonuçlara göre Prokalsitonin ve FVIII'in AAA hastalığının atak döneminde tanı amaçlı kullanılamayacağı sonucuna varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Ailesel Akdeniz ateşı, inflamasyon, prokalsitonin, Faktör VIII

## 7. SUMMARY

### **The evaluation of procalcitonin and Factor VIII as acute phase response in familial Mediterranean fever**

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disorder characterised by exacerbations and remissions. The increased acute phase response seen during the attacks usually returns to normal in attack free period. Procalcitonin (PCT) is more sensitive than C reactive protein (CRP) in differentiating a bacterial infection from other causes of inflammation. Factor VIII (FVIII) is also a well known acute-phase reactant. Procalcitonin values have not been studied and FVIII levels were determined in few studies previously in patients with FMF.

The aim of the study is to investigate the serum levels of procalcitonin and factor VIII together with traditional acute phase reactants in patients with FMF during the attack and attack free period.

The study group comprised 21 FMF patients and 19 healthy children. The diagnosis of FMF was established according to the Tell-Hashomer criteria. The children with documented infections were excluded from the study. Blood samples were obtained from all the patients in three periods as within the first 72 hours of the attack period, 7 days and two-three months later FMF attack. White blood cell count (WBC), C reactive protein (CRP) erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen, PCT and FVIII were measured. The same parameters were also evaluated in the control group. Mann-Whitney U test was used for the comparison of the variables.

CRP and fibrinogen levels of the attack period were found to be significantly higher than the levels of the attack-free period and control group. Although during the attacks of FMF PCT and FVIII were found to be increased, the increase in the levels of PCT and FVIII did not reach to the cut-off values. These results showed that FVIII

and PCT cannot be used instead of other acute phase proteins during acute attacks of FMF patients.

**Key words:** Familial Mediterranean fever, inflammation, procalcitonin, Factor VIII

## 8. KAYNAKLAR

1. 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;43:227-53.
2. Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, Acar B, Gökmen D, Ekim M. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2006;25:149-52.
3. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1999;353 (9162):1415.
4. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:79-81.
5. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:586-99.
6. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, Mansfield E, Gadina M, Karenko L, Pettersson T, McCarthy J, Frucht DM, Aringer M, Torosyan Y, Teppo AM, Wilson M, Karaarslan HM, Wan Y, Todd I, Wood G, Schlimgen R, Kumarajeewa TR, Cooper SM, Vella JP, Amos CI, Mulley J, Quane KA, Molloy MG, Ranki A, Powell RJ, Hitman GA, O'Shea JJ, Kastner DL. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97:133-44.
7. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41:9-17.

8. Janeway TC, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assos Am Physicians* 1908;23: 504–18.
9. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945;23 :1–21.
10. Heller h, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *Arch Int.Med* 1958;102;50.
11. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L et al. Mapping of a gene causing familial mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509-13.
12. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell.* 1997;90:797-807.
13. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997;17:25-31.
14. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:853-9.
15. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E; Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine.* 2005;84:1-11.
16. Dinç A, Pay S, Turan M, Şimşek I. Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men [abstract]. *Clin exp Rheumatol.* 2000;18:292.

17. 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;25:2445-9.
18. Tunca M, Akar S, Hawkins PN, Booth SE, Sengül B, Yavuzşen TU, Oktem S, Soytürk M, Akkoç N, Booth DR. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet.* 2002;10:786-9.
19. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozguc M. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet.* 2001;9:553-5.
20. Hayashi A, Suzuki T, Shimizi A, Yamamara Y. Periodic fever suppressed by reserpine . *Lancet* 1976;1:592-9.
21. Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA, El-Sobki NI, Fenech FF. Metaraminol provocative test: A specific diagnostic test for Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1984;24:656-62.
22. Savi M, Asinari G, Gaudiano V. Unusual immunologic findings in Familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1978;138:644-5.
23. Ayesh SK, Azar Y, Babior BM, Matzner Y. Inactivation of interleukin-8 by the C5a-inactivating protease from serosal fluid. *Blood* 1993;81:1424-7.
24. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluid from patients with Familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1984;311:287-90.

25. Aisen PS, Haines KA, Given W, Abramson SB, Pras M, Serhan C, Hamberg M et al. Circulating hydroxy fatty acids in familial Mediterranean fever. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82:1232-6.
26. Shohat M, Korenberg JR, Schwabe AD, Rotter JJ. Hypothesis: familial Mediterranean fever - a genetic disorder of the lipocortin family? *Am J Med Genet*. 1989;34:163-7.
27. Schattner A, Hahn T. A proposed mechanism of the inflammatory attacks in Familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1992;152:421-9.
28. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986;163:1433-50.
29. Schattner A, Lachmi M, Livneh A. Tumor necrosis factor in Familial Mediterranean fever. *Am J Med* 1991;90:434-8.
30. Aypar E, Özen S, Okur H, Kutluk T, Beşbaş N, Bakkaloğlu A. Th1 polarization in Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2003;30:2011-3.
31. Molad Y, Fridenberg A, Bloch K, Langevitz P, Mukamel M, Sulkes J. Neutrophil adhesion molecule expression in Familial Mediterranean fever: Discordance between the intravascular regulation of  $\beta$ 2 integrin and L-Selectin expression in acute attack. *J Inves Med* 2004;52:58-61.
32. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazıcı H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1999;26:1983-6.

33. Centola M, Wood G, Frucht DM. The gene for Familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000;95:3223-31.
34. Kastner DL. FMF: The genetics of inflammation. *Hosp Prac* 1998;33:131-46.
35. Stjernberg-Salmela S, Ranki A, Karenko L, Pettersson T. The genetic background of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and other systemic autoinflammatory disorders. *Scand J Rheumatol* 2004;33:133-9.
36. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:108-17.
37. Tunca M, Ozdogan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4:77-80.
38. Schaner PE, Gumucio DL. Familial Mediterranean fever in the post-genomic era: how an ancient disease is providing new insights into inflammatory pathways. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4:67-76.
39. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, Richards N, Babcock C, Schaller M, Cesena T. Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20 (Suppl 26):45-53.

40. Acar B Ç, Yalçınkaya F, Ekim M. Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenezi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2006; 15:151-155.
41. Özçakar Z B, Yalçınkaya F. Çocukluk çağında ailevi Akdeniz ateşi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006; 2:46-50.
42. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of Familial Mediterranean Fever. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 2594- 604.
43. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur O, et al. Vasculitis in Familial Mediteranean Fever. *J Rheumatol* 1997; 24: 323-7.
44. Ince E, Cakar N, Tekin M, et al. Arthritis in children with Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int.* 2002; 21: 213-7.
45. Arısoy N, Kasapçopur Ö, Sever L, Çalışkan S, Yazıcı H, Özdoğan H. The clinical features of childhood familial Mediterranean Fever in Turkey. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, (eds). *Familial Mediterranean Fever.* London and Tel Aviv Freund Publishing House Ltd, 1997; 169- 72.
46. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 1992; 21: 1708-9.
47. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazıcı H. Acute phase response in Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 6: 79- 81.
48. Akkuş Ş, Çalışkan S, Kasapçopur Ö. Tubular functions in Familial Mediterranean Fever. *Turkish J Pediatr* 2002; 44: 317- 20.
49. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Arth Rhem* 1997; 40: 1879-85.

50. Pras E, Livneh A, Balow JE, et al. Clinical differences between north African Jews and Iraqi Jews with Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Genet* 1998; 75: 216- 9.
51. Özkan E, Okur Ö, Ekmekci A, Özcan R, Tağ T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972; 5: 44- 9.
52. Goldfinger SE. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. *N Eng J Med* 1972; 287: 1302.
53. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46:398-404.
54. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20:1-9.
55. Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology.* 2007 ;39:383-90.
56. Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, Silva OL, Becker KL. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res.* 1992;24:439-43.
57. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341 (8844):515-8.
58. Carrol ED, Newland P, Riordan FA, Thomson AP, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child.* 2002;86:282-5.

59. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37:363-8.
60. Kőszegi T. Immunoluminometric detection of human procalcitonin. *J Biochem Biophys Methods.* 2002;53:157-64.
61. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, Bohuon C. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr.* 1996;128:570-3.
62. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, Ravilly S, Lefèvre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:875-81.
63. Lawn SD, Obeng J, Acheampong JW, Griffin GE. Serum procalcitonin concentrations in patients with pulmonary tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92:540-1.
64. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection.* 1998;26:274-6.
65. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1250-6.

66. Stirling D, Hannant WA, Ludlam CA. Transcriptional activation of the factor VIII gene in liver cell lines by interleukin-6. *Thromb Haemost.* 1998;79:74-8.
67. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 1997;96:1102-8.
68. Cortellaro M, Boschetti C, Cofrancesco E, Zanussi C, Catalano M, de Gaetano G, Gabrielli L, Lombardi B, Specchia G, Tavazzi L, et al. The PLAT Study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients. Principal results. PLAT Study Group. Progetto Lombardo Atero-Trombosi (PLAT) Study Group. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:1063-70.
69. [www.procalcitonin.com](http://www.procalcitonin.com) (2009)
70. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta.* 2005;351:17-29.
71. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet.* 2004;363 (9409):600-7.
72. Steinbach G, Rau B, Debard AL, Javourez JF, Bienvenu J, Ponzio A, Bonfà A, Hubl W, Demant T, Külpmann WR, Buchholz J, Schumann G.

- Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor System. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:440-9.
73. Reissman P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E. Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever. *World J Surg.* 1994;18:139-41.
74. Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaides P, Sklavos M, Maktabi M, Spyridis G, Kafetzis DD, Androulakakis E. Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:484-7.
75. Kisacik B, Kalyoncu U, Erol MF, Karadag O, Yildiz M, Akdogan A, Kaptanoglu B, Hayran M, Ureten K, Ertenli I, Kiraz S, Calguneri M. Accurate diagnosis of acute abdomen in FMF and acute appendicitis patients: how can we use procalcitonin? *Clin Rheumatol.* 2007;26:2059-62.
76. Colak B, Gurlek B, Yegin ZA, Deger SM, Elbek S, Pasaoglu H, Dogan I, Ozturk MA, Unal S, Guz G. The relationship between the MEFV genotype, clinical features, and cytokine-inflammatory activities in patients with familial mediterranean fever. *Ren Fail.* 2008;30:187-91.
77. Esmon CT. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1343-8.
78. Akar N, Ekim M, Gurman C. High factor VIII levels during attacks of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:821.
79. Demirel A, Celkan T, Kasapcopur O, Bilgen H, Ozkan A, Apak H, Arisoy N, Yildiz I. Is Familial Mediterranean Fever a thrombotic disease or not? *Eur J Pediatr.* 2008;167:279-85.