

T.C.
19 MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA ORTALAMA
TROMBOSİT HACİM DEĞERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ÇOBAN

Samsun – Ağustos 2013

T.C.
19 MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA ORTALAMA
TROMBOSİT HACİM DEĞERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ÇOBAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kuddusi CENGİZ

Samsun - Ağustos 2013

TEŐEKKÖR

Asistanı olmaktan gurur duyduğum, Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Levent Altıntop ve tez danışman hocam Prof. Dr. Kuddusi Cengiz olmak üzere, tezimdaki emeklerinden dolayı Nefroloji bilim Dalına, tecrübeleriyle katkılarından dolayı Dr. Engin Kut , Dr. M. Fatih Çilingir ve Dr. Hakkı H. Doğru'ya, asistanlık dönemimdeki güzel paylaşımlarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA MPV DEĞERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) ,tekrarlayan karın ağrısı ve yüksek ateş ile karakterize, plörit, peritonit gibi seroz membranların tutulduğu, eklem ağrısı, artrit, erizipel benzeri eritemin görüldüğü otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit aktivitesinin bir göstergesidir ve inflamatuvar hastalıklarda değişim göstermektedir. Literatürde AAA ile MPV ilişkisini gösteren az sayıda çalışma ve çelişkili raporlar bulunmaktadır. AAA İnflamatuvar ataklar ile karakterize bir hastalıktır. Çalışmamızın amacı atak ve atak dışı AAA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre MPV değişimini incelemek ve MPV değerinin akut faz yanıtını değerlendirmede kullanılıp, kullanılamayacağını araştırmaktır. Tel-Hashosmer tanı kriterlerine göre AAA tanısı almış, kolşisin tedavisi altındaki, 105 kişilik yetişkin atak dışı AAA hasta grubu(atak dışı), 33 kişilik AAA akut atak hastası(atak), 48 kişilik tamamen sağlıklı yetişkin kontrol grubu (kontrol) ile karşılaştırıldı . Gruplar arasında yaş, cinsiyet, metabolik parametreler açısından fark yoktu. Hasta gruplarının Sedimantasyon, C-Reaktif Protein(CRP), Fibrinojen, Lökosit(WBC), RBC, Hemoglobin(Hb), Nötrofil(Pnl), Trombosit(Plt), trombosit dağılım genişliği(PDW), plateletcrit (Pct), MPV, Total kolesterol , LDL, HDL, Trigliserid, Kreatinin değerleri retrospektif olarak kayıt edildi. Tüm gruplarda MPV ve Plt değerleri arasında negatif korelasyon bulundu ($p=-0.352$). Atak, Atak dışı ve kontrol gruplarının MPV değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.334$). Sonuç olarak MPV, AAA hastalarında bir inflamasyon göstergesi olarak ucuz, kolay ulaşılabilir bir parametredir.Ancak AAA hastalarında MPV ile yapılan çalışma sayısının az olması ve çalışmaların sonuçlarının farklı olması nedeniyle hasta takibinde kullanılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: ortalama trombosit hacmi, MPV , Ailevi Akdeniz Ateşi

Dr. Murat ÇOBAN Uzmanlık Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları ABD, Temmuz 2013

ABSTRACT

RETROSPECTIVE STUDY OF MEAN PLATELET VOLUME ON FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER PATIENTS

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive hereditary disease which is characterized by recurrent attacks of fever, abdominal pain and inflammatory serosal membrane attacks, joint pain, peritonitis, pleuritis, arthritis, or erysipelas-like skin disease. Mean platelet volume (MPV) is a sign of platelet activation and it changes at inflammatory diseases. There are limited studies in the literature about MPV levels in FMF patients. FMF is characterized by inflammatory attacks.

Our study aim to investigate MPV levels during the attack period in FMF patients (group attack) and attack-free periods (group attack-free) in FMF patients, and to compare them with healthy controls (group control) and assessment of MPV levels could be used to investigate the acute-phase response.

We used Tel-Hashomer criteria for diagnosis of AAA who were using colchicine treatment. Our study consists of three groups. First group is AAA attack free group of 105 adult people, second group is attack group 33 patients with acute exacerbation of AAA (attack), third group is 48 persons completely healthy adult control group (control). We compared them each other. There is no difference significantly between groups about age, sex, metabolic parameters. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, Fibrinogen, white blood cell count, Red blood cell (RBC), hemoglobin (hb), Neutrophils (pnl), platelet (plt), platelet distribution width (PDW), plateletcrit (Pct), total Cholesterol, LDL, HDL, Triglycerid, Creatinin values were recorded retrospectively from patient files.

All of groups have negative correlation between MPV and Plt values ($p = -0.0352$).

All of groups showed no significant difference between the values of MPV ($p = 0.334$).

In conclusion; MPV is cheap, easily accessible parameter as an indicator of inflammation in patients with AAA. However, there is small number of studies AAA patients with MPV and cause of due to the different results of studies, there is need to further studies for the use of patient follow-up.

Key words : Mean platelet volume, MPV, Familial Mediterranean fever, FMF

Dr. Murat ÇOBAN PhD Thesis

University of Ondokuz Mayıs , July 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	2
KLİNİK.....	7
TANI	12
TEDAVİ.....	16
TAM KAN SAYIMI MPV	18
3-GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
İSTATİSTİK.....	25
4-BULGULAR	26
5-TARTIŞMA.....	37
6-KAYNAKLAR.....	43

SİMGE VE KISALTMALAR

AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
ADP	Adenozin difosfat
AFS	Antifosfolipid Sendrom
ANA	Anti Nükleer Antikor
Anti TNF- α	Anti tümör nekroz faktör alfa
Ark.	Arkadaşları
C	Celcius
CBC	Tam kan sayımı
CRP	C-reaktif protein
DIC	Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması
DL	Desilitre
dsDNA	Çift Sarmal DNA Antikoru
EBE	Erizipel Benzeri Eritem
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FACS	Fetal anti convulsant sendrom
Fl	Femtolitre
Gr	Gram
Hb	Hemoglobin
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HIDS	Hiperimmunglobulin D Sendromu
HSP	Henoch-Schönlein Purpurası
ITP	Idiopatik Trombositopenik Purpura
IL	İnterlökin
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Mg	Miligram
Min	Minimum
Max	Maksimum
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
MM	Milimetre
MPV	Ortalama Trombosit Hacim
NOMID/CINCA	Neonatal-onset multisystem inflammatory disease chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrom
P	Anlamlılık düzeyi
PAF	Trombosit Aktive Edici Faktor
PAN	Poliarteritis Nodoza
PCT	Platelet crit
PDGF	Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
PDW	Trombosit Dağılım Genişliği
PGI2	Prostasiklinin
PFAPA	Periyodik Ateş, Aft Farenjit, Adenoid sendrom

Pct	Plateletcrit
Plt	Trombosit
Pnl	Nötrofil
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör
RBC	KIRMIZI Kan Hücresi
RDW	Red Blood Cell Distrubution Width
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
S-AA	Serum amiloid A
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TAR	Trombocytopenia Absent Radius
TXA2	Tromboksan A2
TRAPS	TNF Reseptörü ile ilişkili Periyodik Sendromu
uL	Mikrolitre
vWF	Von Willebrand Faktörü
Wbc	Beyaz Kan Hücresi

GİRİŞ VE AMAÇ

Aileseel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan akut inflamasyon ataklarına sebep olan otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık, Doğu Akdeniz bölgesinde yasayan ırklarda Yahudilerde, Araplarda, Türklerde ve Ermenilerde sık grlmektedir (1,2). AAA'da görülen inflamasyon atakları genellikle ateşle beraber peritonit, plörit, mono veya oligoartiküler artrit ya da erizipel benzeri eritem (EBE) ile karakterize periyodik olarak seyreden bir hastalıktır. Atak sırasında akut faz reaktanlarından özellikle C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (S-AA) ve fibrinojen seviyeleri yüksek bulunmuştur (3,4). Ortalama trombosit hacmi(MPV), trombosit aktivasyon belirtecidir. Literatürde AAA hastaları ile MPV arasındaki ilişkiyi gösterir çok az sayıda ve tartışmalı çalışmalar vardır (5-12). AAA hastalarında çok fazla belirteç gösterilmiş ve bu belirteçlerin hastalığın atak döneminde artıp , ataksız dönemlerde normale döndüğünü gösterir çok fazla yayın vardır (13-20).

Arteriosklerozis ve AAA arasındaki ilişki halen açıklığa kavuşmamış olmasına karşın çok az bir çalışmada; AAA hastalarında atherosklerozun ve trombosit aktivasyonunun artmış olabileceği gösterilmiştir ve protrombotik yolun ve atherosklerozun kolęisin ile baskılanabileceği rapor edilmiştir(21,22). Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonları ve aktivasyonları ile ilişkilidir. Büyük trombositler hemostatik olarak daha aktiftirler(23). MPV, basit bir inflamatuvar markır olarak çeşitli hastalıklarda, daha önceki çalışmalara konu olmuştur. Bazı alışmalarda MPV'nin miyokard infarktüsünde ve serobrovaskler hastalıklarda arttığı; Romatoid artrit, ankilozan spondilit, ve ülseratif kolit gibi hastalıklarda azaldığı gösterilmişti(24-28). Daha önce literatürde sekiz çalışmada MPV AAA ilişkisi sorgulanmıştı(5-12). Bu alışmalarda: MPV'nin AAA hastalarında atak döneminde düşük bulunduğu (5), Amiloidoz gelişmiş AAA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre düşük tespit edildiği(12), MPV'nin AAA hastalarının atak ve atak dışı döneminde yüksek bulunduğu (6, 7, 8, 10, 11, 12), MPV'nin AAA hasta grubu ile kontrol grubu ile istatikselsel olarak anlamlı farkın bulunmadığı (9) tespit edilmişti. Çalışmamızın amacı literatürde tartışmalı sonuçlar olduğundan bölgemizde ki AAA hastalarının, atak ve atak dışı gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre ortalama trombosit hacmi (MPV) değişimini incelemek ve MPV değerinin akut faz yanıtını değerlendirmede kullanılıp kullanılmayacağı araştırmaktır. AAA hastalarında ki atak ve atak dışı MPV değerleri literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Tanım

Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA), Araplar, Ermeniler ve Sefardik Yahudileri gibi Akdeniz bölgesinde yaşayan ırklarda sık görülen bir otozomal resesif geçişli inflamatuvar hastalıktır. Bununla birlikte Yunan, İtalyan, İspanyol ve Japon gibi diğer popülasyonlarda da gözlenmiştir. Akut ataklar, seröz membran inflamasyonu ve artmış amiloidoz riski ile karakterize bir hastalıktır(29). AAA geni(MEFV), 16. Kromozomun kısa kolunda gelişen mutasyonlarda gösterilmiştir(30). Akut AAA atakları ve komplikasyonları çoğunlukla kolşisin tedavisi ile önlenir (31).

MEFV genindeki pyrin proteini kodlayan bölgede bir anlam bozucu mutasyon sonucu AAA kliniğinin geliştiği düşünülmektedir (32). Pyrin'in muhtemelen nötrofil ve monositteki kemotaksis üzerine etkileri ile inflamasyonu negatif yönde kontrol eden bir transkripsiyon faktörü olduğu düşünülmektedir. MEFV mutasyonu ile periton, plevra ve eklem boşluklarına anormal nötrofil infiltrasyonu ile karakterize hiperinflamatuvar yanıt gelişir(32).

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) atakları, başlıca periton, plevra ve eklemler gibi serozal, sinovyal yüzeyleri tutan, ağrılı, cilt inflamasyonu görülen, genellikle 12-72 saat süren ataklar halinde ateş nöbetleriyle karakterizedir. Ataklar sırasında Eritrosit Sedimantasyon hızı (ESH) , lökosit sayısı (WBC), C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen yüksek bulunur, genellikle atak dışı dönemde normale dönerler (20).

Ataklar arasında hastalarda genellikle tam bir iyilik hali vardır. Belirtilerin hızla oluşması, kısa sürmesi (6 saat-4 gün), yüksek ateş (>38 °C), ağrı, kendiliğinden iyileşme ve tam düzelme olması karakteristikdir. Atakları başlatan spesifik bir neden bulunmazken; tetikleyici olarak menstrüasyon, duygusal stres, yoğun fiziksel aktivite suçlanmaktadır. AAA hastaların başlıca şikayeti tekrarlayan karın, göğüs ve eklem ağrısıdır. Ateş genellikle bu yakınmalara eşlik eder. Her ne kadar çoğu vakada karın ağrısı ve ateş semptomları dışında bulgu olmasa da peritonit, plörit ve artrit aynı atak sırasında birlikte bulunabilir. Ataklar farklı zamanlarda farklı karakter sergileyebilir. Bazı hastalarda neticede sistemik amiloidoz gelişebilir. (29,32-35)

TARİHÇE

Kesin olmamakla birlikte hastalığın ilk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan 16 yaşındaki bir çocuğun bildirilmesi ile tanımlandığı kabul edilmektedir. 1945 yılında Siegel tarafından kendisinde ve 10 Ashkenazi Yahudisi'nde benzer şikayetlerin olması üzerine, bu olgular tartışılmış ve " Benign Paroksizmal Peritonit " adı ile ayrı bir klinik tablo olarak tanımlanmış ve yayınlanmıştır. Daha sonra Sohar ve Heller'in çalışmaları ve tanımlamaları hastalığın pek çok yönünü ortaya koymuştur (33,36,37).

Mamau ve Kattan tarafından 1951'de genetik geçişi ve amiloidozla ilişkisi gösterilmiştir (38). İsraili araştırmacı Heller 1955-1958 yıllarında hastalığı ayrıntılı olarak tanımlamıştır (39).

İlk kez 1972 yılında Goldfinger tarafından AAA tedavisinde kolşisinin faydaları ortaya konulmuştur. Oysa Goldfinger'den daha önce ve daha çok sayıda hastadan benzer olumlu sonuçları elde eden Emir Özkan isimli Türk hekimi ise verilerini ancak İstanbul Üniversitesi Tıp Mecmuasında yayımlayabildiği için uzun yıllar Türk meslektaşları dahil kimsenin ilgisini çekememiştir(40). 1992 yılında, AAA geninin 16. kromozom üzerinde olduğu tanımlanmıştır (41). Birbirinden bağımsız çalışan iki ayrı grup tarafından hemen hemen aynı dönemlerde genin tam lokalizasyonunu ve kodladığı aminoasit sıralaması yapılmıştır. Pysin veya marenostrin olarak adlandırılan bir proteinin hastalık gelişiminde anahtar rolü böylece ortaya konmuştur(42,43).1997 yılında birbirinden farklı iki grup bu hastalıktan sorumlu olan MEFV genini tanımlamışlardır. Bu genin tanımlanması hastalığın anlaşılması ve tedavisinde bir kilometre taşıdır (41-44).

Epidemiyoloji

AAA, en sık Ortadoğu'da doğu Akdeniz bölgesindeki halkları etkiler. Türkler ile beraber Ermeniler, Seferad Yahudileri ve Araplar hastalığın yaygın görüldüğü topluluklardır. Hastalık diğer milletlerde sık değildir. İtalya, Yunanistan, Japonya, Belçika ve Küba gibi ülkelerde de hastalık izlenmiştir. AAA prevalansı en yüksek olan periyodik ateş sendromudur(45-46).

Türkiye'de AAA hastalığının görülme sıklığı % 0,1 ve gen taşıyıcılık oranı % 20 olarak saptanmıştır (47,48). Taşıyıcılık sıklığı Ermenilerde 1:7 , Seferad Yahudilerde 1:8 - 1:16 oranında rapor edilmektedir (49,50). Türkiye'nin belirli bölgelerinde hastalığa daha fazla rastlanmaktadır. AAA sık olarak İç Anadolu(Sivas, Tokat, Kayseri), Batı Karadeniz (Kastamonu, Sinop), Doğu Karadeniz iç kesimleri (Gümüşhane, Bayburt) Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da (Ağrı, Kars, Erzurum, Malatya) görülmektedir. Akraba evliliğinin fazla olduğu bölgelerde ortaya çıkma riski yüksektir. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan AAA' da akraba evliliği sıklığı %30-40 civarındadır (51,52).

Genetik

1997 yılında uluslararası AAA Konsorsiyumu ve Fransız AAA Konsorsiyumu tarafından birbirinden bağımsız olarak 16.kromozomun kısa kolunda klonlandı ve AAA taşıyan kromozomlarda 4 nokta mutasyonu belirlendi (42,43). Fransız AAA Konsorsiyumu kendi çalışma gruplarında taşıyıcı kromozomların %85'inde hastalıkla ilgili 4 mutasyonu gösterdi(M694V, M680I, M694I, V726A)(42).

1998'de bu mutasyonlara ek olarak ekson 10'da dört tane daha nadir görülen yeni mutasyon tanımlandı.692'de delesyon, Lys695Arg, Ala744Ser, Arg761His. Bundan sonra ekson 2, 3, 5, 1 ve 9'da 36 mutasyon tespit edildi. Ekson 5'te Phe479Leu, ekson 2'de Glu148Gln, Glu167Asp, Thr267Ile tespit edilen mutasyonlardandı. AA'lı hastalar genellikle homozigot veya karma homozigot (2 alelde 2 farklı mutasyon taşıyan, compaund heterozigot) olarak görülmektedir(29,30,53,54).

15 kb'lik bir bölge olan MEFV geninde 10 ekson bulunmakta olup bunun 781 aminoasitlik bir proteini kodladığı ve sadece olgun granülositlerde sentezlendiği gösterildi(55,56). Bu proteinin sistemik lupus ve sjögren sendromunda görülen otoantijenik bir ribonükleoproteini de içeren Ro-Ret protein ailesine dahil olduğu görüldü. Ayrıca iki antiinflamatuvar proteinle analog olduğu da saptandı (44,57).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Türk AAA hastalarında MEFV geninde en sık görülen mutasyonların oranı; M694V için %51.55, M680I için %9.22, E148Q için %3.55, V726A için %2.88, M694I için %0.44 olarak belirlenmiş ve Türk popülasyonundaki AAA taşıyıcılığı %20 olarak rapor edilmiştir (58).

M694V üzerinde yapılan haplotip analizleri ile bu mutasyonun 2000 yıldan fazla bir süredir belirli irksal özelliği olan bir alanda var olduğu sanılmaktadır (59).

Amiloidozlu hastalarda en sık M694V homozigotluğunun olması bu mutasyonun amiloidoza yatkınlık oluşturduğu sonucunu ortaya koymuştur (60-62). Bunun aksine V726A mutasyonun tanımlandığı Askhenazi Yahudileri, Dürziler, Ermeniler ve Irak Yahudileri gibi bazı etnik gruplarda amiloidoz sıklığının daha düşük olduğu bulunup, bu mutasyonun amiloidoza karşı koruyucu olabileceği öne sürüldü (44). Mustafa Tekin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise M694V homozigotluğu AAA' ya bağlı amiloidozlu 18 hastanın hiçbirinde saptanmadı. 11 tanesinde bir alelde V726A mutasyonu bulundu. Aynı genotipte, aynı aileden olan bireylerin birinde amiloidoz gelişirken diğerinde gelişmeyebileceği ortaya konuldu(62).

Tüm bu veriler göstermektedir ki M694V homozigotluğu olsun olmasın tüm AAA hastalarının risk altında olduğu ve tedavi gerektirdiği, mutasyonların amiloidoz oluşumunu açıklamada tek başına yetersiz kaldığı sonucuna varılmıştı (62).

Patogenez

Ailevi Akdeniz ateşinden sorumlu olan gen tanımlanmış olmasına rağmen, etyopatogenez henüz tam olarak anlaşılammıştır. Ailevi Akdeniz ateşi oluşumunda, birçok hipotez ileri sürülmüştür. Lipokortin eksikliği, anormal katekolamin metabolizması, dopamin β -hidroksilaz düzeyinde artış, serin proteaz enzim aktivitesinin azlığı, anormal kompleman düzeyleri AAA patogenezinde suçlanmış fakat daha sonraki çalışmalar tarafından desteklenmemiştir (2,63-66). Ailevi Akdeniz Ateşi geninin ve bu genin kodladığı proteinin bulunmasıyla araştırmalar bu yönde ilerlemeye başlamıştır. Başlangıçta pyrin/marenostrin proteininin transkripsiyonu regüle eden bir nükleer faktör olabileceği söylenmiştir (67). Fakat son çalışmalarda pyrinin sitoplazmada sentezlendiği gösterilmiştir ve bu da transkripsiyon faktörü dışında bir fonksiyonu olduğunu akla getirmektedir (68). MEFV muhtemelen fagosite bağıli inflamatuvar cevapta düzenleyici bir görev yapmaktadır ve MEFV genindeki mutasyonlar inflamatuvar cevabın bozulmasına yol açmaktadır. Bunu destekleyen bir bulgu, MEFV'nin başlıca nötrofillerde gözlenmiş olmasıdır(67). Akut inflamasyonda rol oynayan asıl hücre popülasyonu nötrofiller olduğundan pyrin/marenostrinin bu hücrelerde gözlenmiş olması önemlidir. Mutasyonlara bağıli olarak nötrofillerde pyrin/marenostrin etkisinin ortadan kalkması, kontrolsüz nötrofil aktivasyonuna ve serozal dokulara migrasyona yol açabilir. AAA hastalığına neden olduğu düşünülen pyrin/marenostrin adı verilen proteini kodlayan MEFV geni, normal şartlarda inflamasyonu kontrol altında tutmaya yarar. Patogenezde, pyrin/marenostrin'in nötrofil aracılı inflamasyonu baskılamasında aksama hipotezi öne çıkmaktadır. MEFV geninde mutasyon ile beraber oluşan fonksiyonel değişiklikler, inflamasyonun kontrolünü bozabilir. Spontan veya çevresel etkiler ile başlayan inflamatuvar reaksiyonlar durdurulamamakta ve ateş ile birlikte, periton, plevra, eklemler ve deri gibi belirli bölgelere sınırlı inflamasyon ataklarıyla karakterize klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Pyrinin normal şartlarda görevini yerine getirebilirken, stres durumunda yeterli düzeye ulaşamaması nedeniyle AA'da inflamasyon ataklarının periyodik olarak geliştiği düşünülmektedir. Bu nedenle pyrin inflamasyonu kontrol edici görevini yerine getirememekte ve hastalık bulgularına neden olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla genetik mutasyonlar ile beraber çevresel tetikleyicilerin de AAA patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Günümüzde AAA patogenezini genetik tabana oturtulmakla beraber, hastalığın epizodik klinik karakteri, sinovyal ve serozal inflamasyon eğilimi tam olarak açıklanamamaktadır(69)

Hastalığın temelinde otoimmün mekanizmalar suçlanmış, ancak spesifik otoantikörlerin tespit edilememiş olması ve kliniğin steroidlere yanıt vermemesi patogeneizde otoimmün değişikliklerin rol oynadığı görüşünü azaltmıştır (70). Romatoid Faktör(RF), Anti nükleer antikor (ANA), Çift Sarmal DNA Antikoru(dsDNA) gibi otoantikörler, AAA hastalarında primer bir otoimmün mekanizmadan çok, inflamasyon temelinde ortaya çıkan nonspesifik olduğu vurgulanmaktadır(44).

KLİNİK

AAA'nin tipik özelliği tekrarlayan ateş ataklarına eşlik eden karın ağrısı, göğüs ağrısı veya eklem ağrısının ataklarıdır. Hastalar atak geçtikten sonra normalleşir, ataklar arası dönemlerde sağlıklıdırlar. AAA atakları genellikle 12-72 saat sürer, ancak artralji veya artrit daha uzun süreli olabilir. Ataklar arasında düzenli bir zaman aralığı yoktur. Atakların süresi ve klinik özellikleri de her atakta değişiklikler gösterebilir.

Atakların sıklığı ve şiddeti yaşla birlikte azalır (71).

Atakları tetikleyen belirgin bir faktör tespit edilememişse de Atağı tetiklediği bilinen faktörler arasında egzersiz, emosyonel stres, ameliyatlar ve menstrüel sikluslar sayılabilir. Birçok hastada herhangi bir neden olmaksızın atakların oluştuğu bilinmektedir.(44)

AAA çocukluk çağında başlayan bir hastalıktır. Klinik bulguların ortaya çıkışı, % 90 vakada 20 yaşın altında, % 63-68 vakada da 5 yaşın altındadır. Klinik bulguların başlangıç yaşı en erken 6 ay olarak bilinmektedir (44). Atakların 40 yaşından sonra başlaması düşük olasılıktır (32).

AAA'lı hastalar iki fenotipe ayrılırlar. Fenotip I hastalar ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı gibi tipik atakların görülür, Fenotip I olarak bilinen bu grupta, ataklar tekrarlayan ataklar şeklindedir. Ataklar arasındaki sürelerinin düzensiz oluşu tipiktir. Bu grup genellikle benzer klinik bulgular ile atak geçirilebilir iken, farklı klinik bulguların ön plana çıktığı ataklarda olabilir. Fenotip II grubundaki hastalarda tipik ateş ve karın ağrısı gibi hastalığa özgü ataklar olmadan amiloid nefropatisi gelişir (31).

Ailevi Akdeniz ateşinin belli başlı belirti ve bulguları; ateş (% 96), peritonit (% 91), plörezi (% 57), artrit/artralji (% 45), erizipel benzeri eritem (% 13) ve amiloidoz (% 2), diğerleri ise baş ağrısı, aseptik menenjit, perikardit, splenomegali, akut skrotum, ateşli miyalji, purpura ve proteinüridir (67).

Tablo 1. Farklı etnik gruplardaki AAA en sık görülen klinik bulguların prevalansı(31)

Klinik	Türk	Yahudi	Arap	Ermeni
Ateş	93	100	100	100
Peritonit	94	95	82	96
Artrit	43	77	37	37
Plörit	31	40	43	87
EBE	21	46	3	8

Ateş

Ateş, atak sırasında 38° C'nin üzerine çıkar. Hastalığın en sık görülen bulgusudur. Ateş 40°C'ye kadar yükselebilir. Akut atakların hemen hepsinde ateş gözlenir. Bazen subfebril seyredebilirken, %2 olguda tek başına ateş bulunabilmektedir (72). Ateş 12 saatten 3 güne kadar yüksek kalmakla birlikte genelde ilk 24 saat içinde düşer (29).

Peritonit – Karın ağrısı

AAA'nin sık görülen ve tanı koydurucu bulgusu tekrarlayan, nöbetler halinde oluşan karın ağrısıdır. Hastaların yaklaşık %95'inde görülür, %50'sinde ilk semptomdur(71).Karın ağrısına, bulantı ve kusma eşlik edebilir. Erişkinlerde kabızlığa, çocuklarda ise ishale daha sık rastlanır. Atak sırasında karın muayenesi hassas olup,çoğu kez irritasyon bulguları karın ağrısına eşlik edebilir. Ağrı genellikle bir kadrandan başlayıp tüm batına yayılır. Fizik muayenede batın şiş görünümde, rijit, hassas, barsak sesleri azalmış olabilir, hatta rebound bulgusuna rastlanabilir. Direkt grafide hava sıvı seviyesi görülebilir. Klinik tablo, akut apandisit veya kolesistit gibi yanlış tanı alınmasına neden olabilir. Bundan dolayı hastaların büyük bir kısmına apendektomi veya kolesistektomi uygulanabilmektedir (73). Elektif apendektomi öneren merkezler vardır(74). Ancak rutin kullanımda olabilecek intestinal yapışıklık ve adezyon riski nedeniyle yapılmamaktadır. Tekrarlayan abdominal ataklar peritoneal yapışıklıklara yol açabilir(75).

Karın ağrısı 1-3 gün içinde kendiliğinden düzelir. Altı saatten kısa, 5 günden uzun sürmesi akla karın ağrısı yapabilecek başka nedenleri getirmelidir(2).

Plörezi-Plörit

Plörezi genellikle tek taraflıdır. Nefes alma ağırlıdır. Muayenede tutulan tarafta solunum seslerinde azalma, plevral frotman duyulabilir. Akciğer grafisinde kostofrenik açıda az miktarda geçici efüzyon veya atelektazi gözlenebilir. Plörezi bir hafta kadar sürebilir ve sekel bırakmadan iyileşir (71).

Plörezi %5 olguda AAA'nın ilk bulgusudur. Tek taraflı olması, peritoneal ataklar gibi ani başlangıçlı olması nedeniyle akut bir tablo zannedilir. Sıklıkla daha uzun süren infeksiyöz plöritten hızlı bir şekilde düzelmesi ile ayırt edilebilir (44).

Göğüs ağrısı genelde plevra enflamasyonuna sekonder görülmekle birlikte, bazı ataklarda perikardite de rastlanır. Perikardit AAA'lı hastaların % 0,7-1,4'ünde gelişir. Tekrarlayan perikardiyal ataklar nadiren konstriktif perikardit ve perikardiyal tamponada neden olur (76).

Eklem Tutulumu

AAA hastası Sefardik Yahudilerin % 75'inde görülen artrit, % 16'sında da ilk semptom olarak ortaya çıkmaktadır (75,77). Türklerde % 47,4 (48), Araplarda (78) ve Ermenilerde % 37 (72) oranında görülmektedir. Artrit en sık monoartikülerdir ve genellikle destrüktif değildir. En çok, diz, ayak bileği ve kalça eklemleri tutulurken, üst ekstremit eklemleri daha az sıklıkla tutulur. Ataklar genellikle birkaç günde sekel bırakmadan iyileşir. İlk 24 saatte bu artrite çok yüksek ateş eşlik eder. Bulgular ve şikayetler sıklıkla 24- 48 saat içinde zirveye ulaşır sonra hızla düzeler ve iz bırakmazlar.

Artrit spontan oluşmakla birlikte, travma veya uzun süren egzersiz sonrası oluşabilir. Vakaların % 5'inden azında diğer eklemlerde artrit bulguları, sakroileit, temporamandibular eklem tutulumu, boyun ve bel ağrısına rastlanabilir (79). AAA'lı hastalarda nadiren sakroiliit bildirilmesine rağmen seronegatif spondiloartropati ve AAA ilişkisi halen tartışmalıdır (80). AAA'lı hastalarda 6 haftaya kadar uzayan febril miyaljiler de bildirilmiştir. Şiddetli miyalji, kol ve bacaklarda sıktır (81). Miyaljiler kolşisine yanıtızdır(82).

Cilt Bulguları

Erizipel benzeri eritem (EBE), AAA'lı hastalarda görülen en karakteristik cilt lezyonu

dur. Türk hastalarda EBE'nin prevalansı %20,9 olarak bulunmuştur (48). Bu lezyonlar düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde döküntü ile karakterizedir. Lezyonlar genellikle keskin kenarlı, 10-15 cm çapında, şiş ve kızarıklık alanlardır. Palpasyonda hassasiyet ve ısı artışı mevcuttur (83). Eritem genellikle diz altı ve ayak bileğinin ekstansör yüzlerinde ve ayak sırtında gözlenir, sıklıkla tek taraflıdır. Genellikle 2-3 gün içerisinde kendiliğinden geçer (31). Lezyonlar erizipel ve sellülitte karışabilir. EBE biopsisinde dermal ödem, hiperemi ve nötrofil infiltrasyonu görülür. Bunun dışında ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum da AAA'de görülebilen mukokütanöz lezyonlardır. Ayrıca yüz, gövde ve ekstremitelerde multipl eritemler görülebilir(29,48).

Amiloidoz

AAA'nin en önemli komplikasyonlarından biri kronik böbrek yetmezliğine neden olan sekonder amiloidozdur. Amiloidoz, organ ve dokularda, ekstraselüler alanda erimeyen fibriler yapıda proteinlerin depolanması ile karakterize bir grup hastalığı tanımlamaktadır (84). Serum amiloid A proteininin birikmesi sonucunda meydana gelir (85). Amiloidoz, çoğunlukla 40 yaşından önce gelişir. Erkeklerde daha fazla görülmektedir. AAA 'de görülen sekonder amiloidoz, genellikle böbrekleri etkiler, ayrıca karaciğer, dalak, adrenal bezler ve gastrointestinal sistemi, geç dönemde de kalp ve testisleri etkiler. (86) Amiloidoz gelişen AAA hastalarında sıklıkla nefrotik sendrom gelişir, son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Amiloid nefropatisinin ilk klinik bulgusu proteinürüdür(38). Amiloidozun görülme sıklığı ırklara göre farklılık göstermektedir. Kuzey Afrika Yahudilerinde ve Türkiye Türklerinde daha sık görülür. Ermenilerdeki sıklığı daha azdır. Araplarda, Ashkenazi ve Irak Yahudilerinde ise oldukça nadirdir. Kolşisinin kullanımı amiloidoz sıklığını eskiye nazaran azaltmıştır (71).

Diğer Organ Tutulumu

Henoch-Schönlein purpurası(HSP) ve poliarteritis nodoza (PAN) gibi vaskülitlerin AAA hastalarında normal popülasyona göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. AAA'li

hastalarda mezenşial proliferatif glomerulonefrit ve hızlı progresif glomerulonefrit görülmüştür (85). Daha az sıklıkta izlenen klinik bulguları arasında tunika vaginalis tutulumuna bağlı oluşan febril skrotal ataklar, orşit, amiloidoz ile ilişkisiz splenomegali olguların %30'unda vardır (87,88). Bazı AAA'li hastalarda tekrarlayıcı aseptik menenjit vakaları bildirilmiştir (13).

LABORATUAR BULGULARI

Kesin tanı için AAA hastalığına özel bir laboratuvar testi henüz yoktur. Atak döneminde fibrinojen, C-reaktif protein(CRP),serum amiloid A(S-AA),beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) yükselir. Atak sona erince düzeyleri düşer veya normale döner. Bu tanı açısından önemlidir. AAA hastalarında ve bu hastaların birinci derece yakınlarında ataksız dönemde dahi akut faz reaktanlarının normalin üst sınırında olduğu gösterilmiştir(89). İmmunoglobulin düzeylerinin bazı çalışmalarda atak döneminde hafif arttığı bildirilmiş, Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasında immunglobulin düzeylerinde atak dönemi ve ataksız dönem arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(90). Bunun yanında atak döneminde IL-10,IL-6,IL-2 ve TNF-alfa düzeyleri yükselmektedir(89). İdrar analizi genellikle amiloidozu olmayan hastalarda normaldir. Ataklar sırasında geçici albuminüri ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir (88). Milimetreküpte 100 000 düzeyine ulaşan beyaz küre görülebilir ve çoğunluğu polimorfonükleer hücrelerden oluşur(88). Laboratuvar bulgularında olduğu gibi hastalığa özgül görüntüleme yöntemi veya bulgusu yoktur. Amiloidozlu böbrekler normalden daha büyüktür(88).

Tanı

AAA'nin teşhisinde klinik tanı geçerlidir. Klinik bulguların ve etnik grubun uygunluğu, kolşisine yanıt ve başka bir nedene bağlı olmayan AA tipi amiloidoz tanı için

önemlidir. Genetik bilimindeki hızlı ilerlemeler de AAA tanısını klinik tanıdan ileriye götürememiş, sadece destekleyici bulgu olarak kalmıştır. Tipik ataklarla başvuran hastalarda tanı oldukça kolaydır. Ancak, AAA ülkemizde çok yaygın görülmesine rağmen tanıda gecikme süresi ortalama 9,3 yılı bulmaktadır. Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olup en sık Tell-Hashomer kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2) (91). Avi Livneh bu kriterleri geliştirmiştir (Tablo3) (91).

Tablo 2. AAA tanısında Tell Hashomer kriterleri

Major Kriterler:
1.Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları 2.Predispozan hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması 3.Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt
Minör Kriterler:
1.Tekrarlayan ateşli ataklar 2.Erizipel benzeri eritem 3.Birinci derece akrabalarda AAA olması
Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör, 2 minör kriter
Muhtemel tanı: 1 majör ve 1 minör kriter

Tablo 3: Avi Livneh tanı kriterleri

A. Majör kriterler Tipik ataklar
1. Peritonit (jeneralize)
2. Plörezi (unilateral) ve perikardit
3. Mono artrit (kalça, diz ve ayak bileği eklemlerinde)
4. Tek başına ateş

Tablo 3 Avi Livneh tanı kriterleri devamı

B. Minör kriterler 1-3; aşağıdaki bir veya daha fazla bölgenin inkomplet atakları
1. Abdomen
2. Göğüs
3. Eklem
4. Egzersiz sonrası bacak ağrısı
5. Kolşisin tedavisine iyi yanıt
C. Destekleyici kriterler
1. AAA aile öyküsü
2. Uygun etnik köken
3. Semptomların 20 yaşından önce başlaması
4. Yatak istirahatı gerektirecek kadar şiddetli ağrı
5. Kendiliğinden remisyona girmesi
6. Semptomsuz ara dönemler
7. Akut faz reaktanlarından bir veya daha fazlasında anormallik (beyaz küre sayısı, sedimantasyon, CRP, fibrinojen, SAA proteini)
8. Epizodik proteinüri / hematüri
9. Karın ağrısı nedeniyle yapılmış sonuç getirmeyen laparotomi ve apendektomi öyküsü
10. Anne baba arasında akrabalık öyküsü (4-7; atak özellikleri)

Tablo3 Avi Livneh tanı kriterleri devamı

TANI ; 1 majör kriter veya
2 minör kriter veya
1 minör ve 5 destekleyici kriter veya
1 minör ve ilk 5 destekleyici kriterden 4'ünün olması gerekir.

Ayırıcı tanıda semptom ve bulgulara göre akılda tutulması gereken hastalıklar Tablo 4 te belirtilmiştir(92). AAA tanısı sırasında kalıtsal tekrarlayan ateş sendromları ile ayırıcı tanısı özellikle önemlidir(93).

Tablo 4: AAA hastalarında belirti ve bulgulara göre ayırıcı tanı (92)

<i>Ateşli ataklar</i>	<i>Eklem Atakları</i>
Kalıtsal tekrarlayan ateşler	Behçet hastalığı
HIDS	Reiter sendromu
TRAPS	Spondiloartropatiler
NOMID/CINCA	Sarkoidoz, Gut hastalığı
Muckle-Wells sendromu	Akut Romatizmal Ateş
FACS	Palindromik romatizma
PFAPA	Septik artrit, meniskopatiler
Behçet hastalığı	
Crohn hastalığı	
Alerjik reaksiyon	
Hodgkin hastalığı	
<i>Göğüs Ağrısı Atakları</i>	
Plöro-perikardit	
Kollajenöz perikarditler(SLE gibi)	
Pnömoni, Pulmoner Emboli	

<i>Skrotal Ataklar</i>
Testis torsiyonu
Epidimidit
Orşit
<i>Abdominal Ataklar</i>
Renal kolik
Kolelitiazis
Pyelonefrit ve idrar yolu enfeksiyonları, Pelvik inflamatuvar hastalık
İnflamatuvar barsak hastalıkları
Pankreatit, Peptik ülser, Abdominal angina, Porfiri

Tablo 4 devamı

GENETİK TANI

Tipik klinik özellikleri taşıyan ve etnik kökeni uygun olan hastalarda tanı genetik doğrulama olmadan da konulabilir ancak atipik klinik bulgularla ortaya çıkıp aile öyküsü bulunmayan ya da etnik kökeni uygun olmayan hastalarda genetik tetkik tanıyı doğrulamak için gerekebilir (85). Daha çok kabul gören görüş klinik bulguların ve aile öyküsünün mutasyon analizinden daha önemli olduğu, genetik tanının destekleyici unsur olduğu yönündedir(94,95).

Tedavi

AAA'da tedavinin temeli günlük olarak kolşisin kullanımınıdır. Bunun hem akut atakları hem de sistemik amiloidozu gelişimini engellediği gösterilmiştir. Kolşisin muhtemel lökosit adezyonu ve sitokin üretimi üzerine etkilerinin de dahil olduğu birkaç mekanizma ile etkili oluyor. Yetişkinlerde tedavi dozu 1.2 -1.8 mg/gün'dür. Neredeyse hastaların %90'ında bu dozda önemli bir iyileşme görülür. Günlük kolşisin tedavisi 1972 yılında ilk kez Goldfinger ve Emin Özkan tarafından ayrı ayrı önerilip kullanılmaya başlanmıştır (39,96). Colchium, çayır safranının Latince adı olup, kolşisin, Karadeniz'in doğu kıyısında eski adı

Colchis olan yerde yetişen bu bitkiden elde edilir. İlk kez 6. yüzyılda gut hastalığı için kullanıldığı sanılmaktadır (97).

Kolşisinin hangi mekanizma ile AAA amiloidozunda etki gösterdiği net olmamakla beraber, antiinflamatuvar, antimitotik, apoptotik ve antifibrotik etkileri olduğu bilinmektedir (98-101). Polimorf nüveli lökositler tarafından sitokin yapımını modüle ettiği ve nötrofillerde alfa selektin ve damar endotelinde e-selektin salınımını değiştirdiği sanılmaktadır (99).

Zemer ve arkadaşları kolşisin tedavisinin AAA ataklarını ve amiloidoz gelişimini önlediğini gösterdiler. Erişkin hastalarda 1mg ile başlanıp 1,5 - 2mg/gün dozunda uygulanan tedavi sonrası %65'inde tam ,%30'unda kısmi yanıt sağlandı.%5 hasta tedaviye yanıtı buldu(100). Düzenli kolşisin kullanan amiloidoz gelişmemiş hastalar incelenmiş, kolşisinin amiloidoza karşı koruyuculuğu gösterilmiştir(101). Hastalar genellikle şikayetlerinde belirgin düzelmeden bahsederler ve çoğunda ataklar tamamen geçer. N. Özkaya ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yayınlanan bir çalışmada çocuk yaş grubunda vücut yüzey alanına göre doz ayarlamasının önemi vurgulanmıştır(102). Kolşisin tedavisine yanıtındaki bireysel farklılıkların genetik yatkınlık ve çevresel faktörlere bağlı olduğuna dair pek çok çalışma vardır (103). Ancak temel olarak kolşisinin etkinliği 3 faktöre bağlıdır. Bunlardan ilki tedaviye başlanma anındaki böbrek hastalığının düzeyidir. İkinci faktör ilaç dozu olup, atakları önlemek için daha küçük dozlar yeterli olabilmesine karşın amiloidozu önlemek için en az 1mg/gün kullanılması gerekir. Üçüncü faktör ise tedaviye başlanıldığı andaki histopatolojik bulgulardır (103,104). En önemli yan etkisi gastrointestinaldir. Genellikle dozun tedricen düşürülmesi ve laktoz intoleransı olan hastalarda süttten kaçınılması azaltılabilir. İntravenöz kolşisin AAA hastalarına verildiğinde ölümcül toksisiteleri bildirildiği için çok dikkatle kullanılmalıdır (32).

İlaç hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilmekle birlikte bulantı, kusma, hafif diare, azospermi, malabsorbsiyon (laktoz intoleransı), miyopati, nöropati gibi yan etkileri vardır (105). Kolşisinin sperm sayısını azalttığı ve ilacın kesilmesi ile sperm sayısının arttığı bilinmektedir (106). Gebelik ve kolşisin kullanımı üzerine 225 gebe izlenmiş, çocuklarında fetal anomalilerde artış olmadığı gözlenmiştir (107). Şu an için genel eğilim kadınların gebelikte de ilaca devam etmesi, ilaç dozunun 0.5-1mg/güne düşürülmesi ve eğer mümkünse amniyosentez yapılması yönündedir (85). Ülkemizde yapılan bir çalışma interferon α 'nın atakları kolşisine rağmen devam eden hastalarda akut atak tedavisinde ek yarar sağlayabileceğini göstermiştir. Kolşisine dirençli 7 hasta ile yapılan bu çalışmada 21 atak için interferon α kullanılmış ve atakların 18'inde kontrol sağlanmıştır (108). Kolşisin yanıtı

yetersiz olan veya tedavi dozunu tolere edemeyen hastalarda sitokin inhibitörleri araştırılmaktadır (32).

Anti TNF- α ajanlarının AAA tedavisindeki rolü açık değildir. İnfliksimab tedavisi almış birkaç vaka bildirilmiştir. Çoğunda özellikle eklem bulguları üzerinde iyi sonuçlar alınmıştır. Mor ve ark. ise TNF- α blokörü olarak Etanercept kullanmışlar ve semptomlarda belirgin düzelme sağlamışlardır (109).

Siyahi E. ve arkadaşları kolşisine ve dirençli 5 vakada talidomid ve etanercept uygulamış, abdominal atak sayısının düştüğünü göstermişlerdir (110).

Kolşisine dirençli 22 vakada interferon alfa tedavisi uygulanmış. Atak süresi ve şiddeti yönünden anlamlı fayda sağlanmış(111). Kolşisine dirençli ya da tolere edemeyen 12 AAA hastasında Riloncept denenmiş. Atak sıklığı açısından plaseboya üstün bulunmuş. Tedavi seçeneği olarak önerilmiştir(112).

TAM KAN SAYIMI

İlk kez 1960'lı yıllarda Alexander Vastem tarafından uygulanmıştır. Periferik venöz kandan alınan 5ml örnek antikoagulan içeren bir tüpe konularak ışık detektör ve elektrik impedans sensörleri ile hücre sayısını, flow sitometri yöntemi ile de hücre tipi ve boyutlarını belirleyen otomatik cihazlarla işlemde geçirilir. Tam kan sayım testinde yer alan parametreler hücre sayıları, yüzde oranları ve hücre boyutlarını gösteren farklı hesaplamaları içerir. Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV) ve Kırmızı Kan hücresi Dağılım Genişliği (RDW) kırmızı kan hücrelerinin, Ortalama Trombosit Hacim(MPV) ve Trombosit Dağılım Genişliği (PDW) ise trombositlerin boyutları ve boyutlarının dağılımı hakkında bilgi vermektedir. Plateletcrit (PCT) ise kandaki toplam trombositlerin kana olan oranını gösterir(113).

TROMBOSİTLER

Trombosit Aktivasyonu

Trombositlerin ömrü 4-7 gündür. Kemik iliğinde megakaryositlerden köken alan trombositlerin çekirdeği yoktur. Trombositler pıhtılaşma sisteminde önemli yer tutar. trombositler membranlarında adhezyonu sağlayan önemli fosfolipid reseptörleri, plazmalarında yoğun granüller ile alfa granülleri bulunmaktadır. Endotelde gelişen hasar sonrası kanın kollajenle karşılaşmasıyla trombositler von willebrand faktörü (vWF) aracılığı ile hasar bölgesine yapışır (adezyon). Aktive trombositlerin şekli değişir ve hacmi artar.

Granüler içeriklerini ekzositoz yaparak salgırlar (114,115). Serotonin, Tromboksan A2 (TXA2), Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF), Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF) vazokonstrüktör etkilidirler ve salınan bu enzimler trombositleri aktifleştirerek fibrinojenle, glikoproteinlerinin birbirlerine bağlanmasına neden olurlar (Agregasyon = Kümelenme). VWF ve fibronektin adezyonu, Adenozin difosfat (ADP) agregasyonu artırır. Trombosit aktivasyonunun son basamağı, trombosit plaklarının oluştuğu agregasyondur (116). Koagülasyon sisteminin aktive olmasıyla oluşan trombin, trombositler için güçlü bir aktivatördür (117). Plateletcrit (Pct), Kan sayımında ortaya çıkan, kanın yüzde kaçının trombositler tarafından oluştuğunu göstermektedir. Pct kan sayımı testi parametrelerinden biridir. Tek başına fazla bir klinik anlamı yoktur.

Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Fizyolojik koşullar altında dolaşımında, trombosit sayısı ve MPV'den oluşan sabit bir trombosit kitlesi sağlanabilmesi için trombosit üretiminin düzenlenmesi gerekir. Trombopoetin trombosit üretimi ve olgunlaşmasının düzenlenmesinde kritik rol oynar (117). Genelde MPV ile trombosit sayısı arasında ters ilişki bulunmaktadır (118,119). Bu dangedeki bazı sapmalar trombosit hemostatik fonksiyonlarında değişiklikler ile sonuçlanabilir (120).

Kronik hastalıkların kemik iliğine farklı etkileri olur. Beyaz küre sayısı ile birlikte trombosit sayıları da düşebilir veya artabilir (121). Otomatik kan sayım cihazları 1980 sonrası ölçümlerinde Trombosit volüm değişkenleri (ortalama trombosit hacmi [MPV], trombosit dağılım genişliği [PDW]) hesaplayabilmelerine rağmen, yalnızca trombosit sayısı dikkate alınmaktaydı (122,123). Trombosit volüm değişkenleri objektif parametrelerdir. Ekstra maliyet oluşturmadan kan sayımı sırasında bakılabilmektedir (122). Trombosit volümü, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir (124,125). MPV ve PDW'nın değişik yaş gruplarındaki normal değerleri belirlenmiştir (126). Normal değeri 4,5-8,5 FL (fentolitre)'dir (ortalama 6,5 FL) (122). Genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksektir (90-92). Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstruel siklustan etkilenmez (118,122,127,128,129).

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar açısından farklılıklar gösteren diskoid hücrelerdir (130,131). Trombosit volümündeki farklılıklar, kemik iliğindeki üretime göre megakaryositlerin farklılaşması sonucu meydana gelir (122,128). Büyük

trombositlere stres trombositleri adı verilebilir. Megakaryositler artmış trombopoetik strese artmış MPV yanıtı , artmış hacimli trombositleri üretmesi ile ilişkilidir (130). MPV trombosit yıkımının arttığı durumlarda artar, trombosit üretiminin bozulduğu durumda azalır (122,131). Yıkım fazlalığı, yeni trombositlerin hızlı salınması gerektiği genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, makro trombositozla birlikte (118,132). Yeni üretilen trombositler diğerlerine göre büyük, sitoplazması yoğun ve daha aktiftirler (131). Trombosit fonksiyonları, yüksek MPV 'li grupta daha aktiftir (122,128).

Ortalama Trombosit Hacminin Ölçümü

Otomatik sayıcı ile tam kan sayımı örnekleme yapılrken kullanılan metoda, antikoagulan maddeye ve ortamın ısısına bağlı olarak trombositlerin şekli ve yapısı değişiklik gösterir (118,133). Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ile toplanan kanda trombositler ‘‘ izovolumetrik sferik’’, sodyum sitratla toplanan kanda ‘‘diskoid’’ şekil alırlar. Literatürde EDTA'nın zamanla trombositlerde şişmeye neden olduğu ve bunun 24 saate kadar devam ettiği belirtilmektedir. Normal MPV değerleri 4.5-8.5 fl iken, EDTA kullanıldığında bu değer 7-13 fl'ye çıkmaktadır. Bununla beraber yüksek konsantrasyonda sodyum sitrat (4/1kan/sitrat) ile zamanla MPV'de değişiklik olmamaktadır (134,135). MPV impedans veya optik metodlarla ölçülebilir, impedans metoduna göre MPV: 8.0-13.0 fl, optik sisteme göre MPV:7.4-11.2 fl olarak belirlenmiştir (122). İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığından, MPV ilk iki saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artar (133,136). Optik sistem ile EDTA kullanıldığında MPV ilk iki saat içinde %10 azalır (118,122,137,138). 37 'C sıcaklıkta 3 saatte MPV %3 oranında değişirken oda ısısında %20 oranında artış göstermektedir (116).

Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Önemi

Trombosit hastalıklarının ayrımında trombosit hacim ve yapısının değerlendirilmesi faydalıdır (119,120). MPV ve PDW trombosit sayısı normal olsa bile anormal trombosit üretiminin tanınmasına olanak sağlar. Trombosit düşük hastalarda kanama diyatezinin belirlenmesinde ve trombositopeninin santral ya da periferel kaynaklı olup olmadığını ayırt etmede MPV yardımcı olabilir. MPV yıkım fazlalığı, yapım azlığı/hipersplenizm ve miyeloproliferatif/talasemik hastalıklar arasındaki ayrımı sağlar (139,140). Artmış MPV makrotrombositler ile karakterize olup, idiopatik trombositopenik purpura (ITP), Bernard Soulier sendromu, May-Hegglin anomalisi, preeklempsi veya trombosit döngüsünün arttığı sepsis ve yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) durumlarında görülebilir.

Kemik iliğini tutmuş malign hastalıklarda ya da hiposelluler kemik iliğinde MPV normaldir.

MPV'nin azalması Wiskott-Aldrich sendromu, TAR (trombocytopenia absent radius) sendromu, hipersplenizm ve demir eksikliği anemisi gibi durumlarda gözlenir. Demir eksikliği anemisinde MPV'nin artmış olarak saptandığı çalışmalar da mevcuttur (128). Kronik myeloid lösemi ve heterozigot talasemide trombositopeni olmaksızın MPV'de artma görülür. Kronik lenfoid lösemide MPV normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve heterojenite mevcuttur (122).

Trombosit hacminin artışı trombosit aktivitesinde artışa işaret eder (140). Büyük trombositler yoğun granüllere sahip olup, metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftirler ve daha yüksek trombotik potansiyel taşırlar (131,141,142). Protrombotik ürünleri, TXA2, serotonin, beta tromboglobulin, P-selektin ve glikoprotein IIb/IIIa gibi prokoagulator yüzey proteinlerini daha fazla üretirler (143,144). Artmış MPV, prostasiklinin (PGI2) trombosit agregasyon ve salınım reaksiyonlarındaki inhibitör etkisini azaltmaktadır. MPV de ki değişiklikler, trombotik ve protrombotik olaylarda profektik ve tanısıl önem arz edebilir (144). Yapılan çeşitli çalışmalarda akut koroner sendrom, diabetes mellitus, serebrovasküler olaylar, preeklampsi, renal arter stenozu, hiperkolesterolemi, sigara içimi ve sepsiste MPV'de artış olduğu gösterilmiştir (135,145,146). Hipertiroidide de arttığı, hipotiroidide ise azaldığı, beraberinde de PDW'nin arttığı saptanmıştır (147). MPV'deki azalmanın ülseratif kolit ve Crohn hastalığında, hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (148,149).

Literatürde Atak ve atak dışı AAA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre MPV düşük izlendiği (5,8),

Atak ve atak dışı AAA hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre MPV değerinin artışın izlendiği (7,12); AAA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre MPV değerinde artış saptandığı (6); AAA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre MPV değerinde fark saptanmadığı (9); Yetişkin AAA hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre ve pediatrik AAA hastalarının MPV değerine göre artış saptandığı (11) çalışmalar bulunmaktadır. MPV artışı, devam eden subklinik inflamasyonun önemli bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür(11).

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Ortalama Trombosit Hacmi

Üremik trombositlerde düşük ATPase aktivitesi, siklooksijenaz defekti, düşük ADP ve serotonin içeriği gibi pek çok yapısal ve biyokimyasal anormallikler bulunmakta ve bunlar küçük trombositler için tipik kabul edilmektedir. Dolayısıyla üremik hastalarda dolaşımda bulunan küçük trombositler KBY'de görülen kanama diyatezine katkıda bulunmaktadırlar (120). Hemodiyaliz tedavisi altında kanın yapay yüzeylerle temasına bağlı olarak gelişen kronik trombosit aktivasyonu nedeniyle trombosit yıkım ve yapımı artmıştır. Dolayısıyla

dolaşımda genç trombositler ve artmış MPV izlenir (150-152). Bazı çalışmalarda ise üremik hemodiyaliz hastalarının daha düşük MPV' ne sahip oldukları gösterilmiş olup, bu tip trombosit anormalliklerinin, diyaliz membranı tarafından trombositlerin kısmi aktivasyonundan veya büyük (daha aktif) trombositlerin diyalizörde tüketilmesi ve dolaşımda daha küçük trombositlerin kalmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (120,153). Bir grup araştırmacı, kanın diyaliz membranın yabancı yüzeyi ile temasından kaynaklanan bu değişiklikleri bertaraf etmek amacıyla, konservatif olarak izlenen üremik hastaları incelemişler ve bu hastalarda sağlıklı kontrollere göre MPV'nin ve trombosit sayısının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (153).

Obezite ve Ortalama Trombosit Hacmi

MPV trombosit aktivasyonunun önemli bir belirteci olup, akut miyokardiyal enfarktüs, akut iskemik inme, preeklamsi ve renal arter stenozunda artmaktadır. Daha da önemlisi artmış MPV miyokardiyal enfarktüste kötü prognozu, koroner anjiyoplasti sonrasında restenoz gelişimini ve preeklamsi riskini göstermektedir (124,137).

Diabetes Mellitus ve Ortalama Trombosit Hacmi

Bazı çalışmalarda, Tip II Diabetes Mellitus'lu bireylerin daha yüksek MPV'ye sahip oldukları ve bu durumun mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, mikroalbuminuri) açısından belirleyici olduğu öne sürülmüştür (154). Genel popülasyonda bozulmuş glukoz kullanımı sık bir glisemik bozukluk olup, prediyabetik bir durum olarak kabul edilmektedir. Coban ve arkadaşları, bozulmuş glukoz kullanımı olan hastalar ile diabetes mellituslu hastalar ve normoglisemik sağlıklı bireylerde MPV değerlerini incelemişler ve trombosit kitlesi ile MPV'nin diyabetli ve bozulmuş glukoz kullanımlı gruplarda normoglisemik olanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlar. Dahası MPV ve trombosit kitlesinin diyabetli ve bozulmuş glukoz kullanımlı gruplarda, glukoz kullanımı ve glikolize hemoglobin(HbA1c) ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (155).

Gebelik ve Ortalama Trombosit Hacmi

Yapılan çalışmalarda normal gebelik sırasında MPV'nin sabit olduğu, buna karşın MPV'deki artışın gebeliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklampsi riskini saptamada kullanılabileceği tespit edilmiştir. 28 haftalık gestasyonda MPV'nin 11fl'den büyük olması preeklampsi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (118,119,122).

Sepsiste Ortalama Trombosit Hacmi

Sepsis sırasında sıklıkla trombositler etkilenmekte ve ciddi trombositopeni görölmektedir. Ancak şimdiye dek bakteriyel enfeksiyonlar sırasında trombosit boyutlarına karşı çok az ilgi gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sepsisli vakalarda artmış trombosit hacmini izlendiği ve bunun hastalığın tanısı ve seyri açısından diğer inflamasyon belirteçleri ile birlikte kullanılabilecek önemli bir parametre olabileceği belirtilmektedir (146,156).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilimdalı'nda Ocak 2010 ve Mayıs 2012 tarihleri arasında retrospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine gelen, genetik çalışma ve Tell-Hashomer kriterlerine göre Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı almış 138 kişilik hasta grubu ve tamamen sağlıklı 48 birey alındı. AAA tanısı almış hasta grubu düzenli poliklinik takipleri yaptırmakta olup kolşisin tedavisini 1-1,5 mg/gün dozunda almaktaydılar. AAA hastaları iki gruba ayrılarak çalışma planlandı. Birinci grubu (atak dışı) atak dışı dönemde polikliniğimize rutin kontrole gelmiş 105 hasta oluşturmaktaydı, İkinci grubu(atak) akut atak tablosunda başvuran 33 hasta oluşturmaktaydı. AAA akut atak grubu hastaları, klinik muayene bulguları ile birlikte laboratuvar parametrelerinden akut faz reaktanları değerlendirildi. Akut faz reaktanı olarak WBC yüksekliği (lökositoz), C-Reaktif protein(CRP) ve Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH) yüksekliği esas alındı. Kontrol grubu ise herhangi bir sağlık problemi ve ilaç anamnezi olmayan, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu kişilerden seçildi. Atak dışı grubu ve atak grubu hastaları, akut enfeksiyon, diğer inflamatuvar ya da otoimmün hastalığı olan, Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon gibi sistemik bir hastalığı olan, malignite, bilinen amiloidoz tanısı, kronik böbrek yetmezliği, gebelik, sigara-alkol bağımlılığı olanlar dışlandı. Kolşisin dışı antiinflamatuvar ve immünsüpresif ilaç alanlar da çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan grupların Tam kan sayımı(CBC) OMÜ Biyokimya laboratuvarında Empedans flow cell yöntemi ile çalışıldı. CBC parametrelerinden hb spektrofotometrik diğerleri ise flow sitometrik yöntemlerle ve matematiksel formüller ile hesaplandı. CBC parametrelerinden, beyaz kan hücresi (WBC)(3.9-11.7 bin/uL), Kırmızı Kan Hücresi (RBC)(3.85-5.16 milyon/uL), hemoglobin (Hb)(12-15 gr/dL), ortalama eritrosit hacmi (MCV)(78.5 – 96.4 fL), trombosit(Plt)(172-440 bin/uL), Trombosit dağılım genişliği (PDW)(25-65%), plateletcrit (PCT)(0.12-0.36%), ortalama trombosit hacimleri (MPV)(6.3-9.1fL) , nötrofil (Pnl)(1.9-7.9 bin/uL) değerleri ve ayrıca ESH (0-10 mm/saat), CRP(0-3.5mg/L), fibrinojen (1.8-3.5 g/L), kreatin (0.4-1.4 mg/dL), albümin (3.5-5 gr/dL), total kolesterol (0-200mg/dL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL)(0-160mg/dL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)(35-75mg/dl), trigliserid (0-200mg/dL) değerleri retrospektif olarak kayıt edildi. MPV değerleri ile AAA belirteçleri

olarak bilinen CRP, ESH, Fibrinojen, WBC arasındaki ilişki araştırılarak klinik bulgular arasında ilişkiye bakıldı.

İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde öncelikle tüm sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu *Shapiro-Wilk* testleri ile kontrol edildi. Normal dağılışa uyan sürekli veriler 3 veya daha fazla grup karşılaştırması için ANOVA ile analiz edildi, müteakiben Tukey testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Normallik varsayımına uymayan verilerde ise Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı, müteakiben ikili grup karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltilmeli Man-Whitney-U testi kullanıldı. Normal dağılışlı iki bağımsız grup karşılaştırmasında Student-t testi kullanıldı, uymayanlarda ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Normal dağılışlı verilerde tanımlayıcı istatistik olarak ortalama \pm standart sapma kullanıldı, normal dağılış göstermeyenlerde ise ortanca (en küçük-en büyük) kullanıldı. Özellikler arası ilişkilerde normal dağılışlı veriler için Pearson korelasyonu, normal dağılışlı olmayanlarda ise Spearman korelasyonu kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testleri kullanıldı ve tanımlayıcı istatistik olarak sayı ve yüzdeler verildi. Bu testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza OMÜ İç Hastalıkları Anabilim dalımız polikliniklerine başvuran 186 kişi alındı. AAA atak dışı grubunu 105 hasta (44'ü erkek 61'i kadın) ,AAA atak grubunu 33 hasta (17'si erkek 16'sı kadın) ,Kontrol grubunu 48 kişi (20'ü erkek 28 kadın) oluşturuyordu. Bu üç grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı $p>0.05$. Atak dışı grubunun yaş ortalaması 35.9 ± 10.8 , atak grubunun yaş ortalaması 35.6 ± 11.9 , kontrol grubunun yaş ortalaması 35.1 ± 9.7 olarak hesaplandı. Bu üç grubun yaş ortalamasında anlamlı fark saptanmadı $p>0.05$, Tablo 5.

Tablo 5 Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı

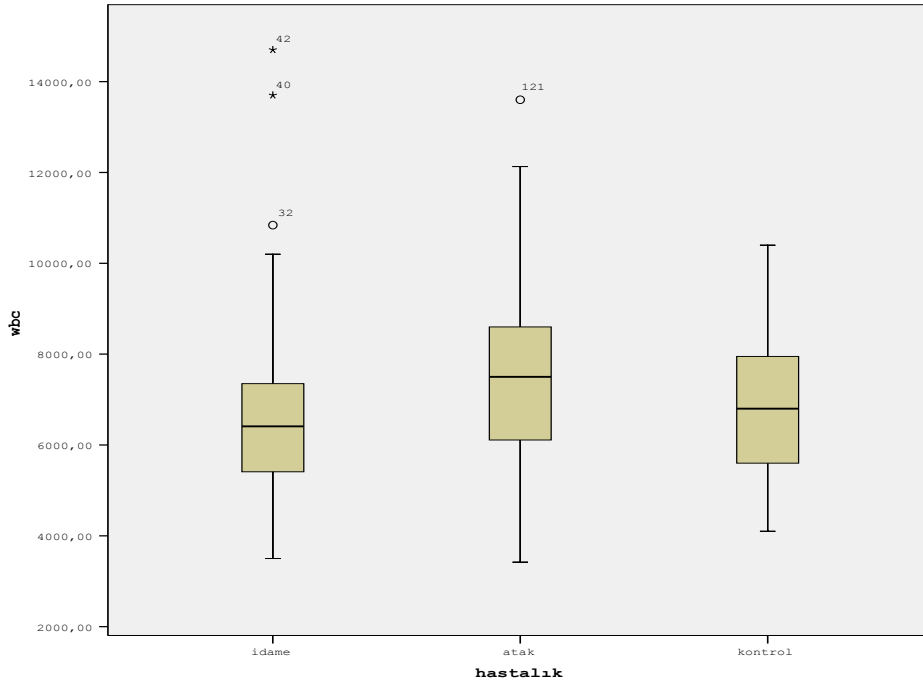
	ATAK DIŞI	ATAK	KONTROL	p DEĞERİ	p DEĞERİ
YAŞ ($x\pm ss$)	35.9 ± 10.8	35.6 ± 11.9	35.1 ± 9.7	0.99	$p>0.05$
KADIN(sayı)	61	16	28	0.59	$p>0.05$
ERKEK(sayı)	44	17	20	0.59	

Atak grubunun WBC değeri ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla, 7605 ± 2250 , 7500(13600- 3420), Atak dışı grubunun WBC değeri ortalaması ($x\pm ss$), ortancası sırasıyla, 6567 ± 1822 , 6410(14700-3500), kontrol grubunun WBC değeri ortalaması ($x\pm ss$), ortancası sırasıyla, 6868 ± 1511 , 6800(10400-4100) olarak bulundu. Atak grubunun WBC değeri kontrol ve atak dışı gruplarından anlamlı olarak yüksek bulundu $p=0.022$. Kontrol grubu WBC ortalaması ile atak dışı grubu WBC ortalaması arasında fark bulunmadı $p=0.161$. (Tablo6). Grupların birbirleriyle WBC ortalamalarının karşılaştırmasında fark bulundu $p=0.019$.

Tablo 6 :WBC Çoklu karşılaştırma (Mann-Whitney test)

		p değeri
Atak dışı	Atak	0.009
Atak dışı	Kontrol	0.161
Kontrol	Atak	0.144

Şekil 1: WBC gruplara göre dağılımı



Atak dışı grubunun RBC ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla, 4.83 ± 0.50 , $4.86(3.77- 6.03)$, Atak grubunu RBC ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 4.78 ± 0.55 , $4.82 (3.8-5.99)$, Kontrol grubunun RBC ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 4.58 ± 0.42 , $4.63(3.88-5.5)$ bulundu. Gruplar arası anlamlı farklılık bulundu. $p=0.016$. Bu farkın atak dışı ve kontrol grupları arasında olduğu gösterildi $p=0.011$.

Atak dışı grubunun hb ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 13.81 ± 1.53 , $13.80(9-17.4)$, Atak grubunu hb ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 13.44 ± 1.35 , $13.2(10.8-15.9)$, Kontrol grubunun hb ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 13.77 ± 1.31 , $13.65(10.7-16.1)$ bulundu. Bu üç grup arasında yapılan incelemede hb açısından anlamlı fark saptanmadı $p=0.438$ Tablo 7.

Atak dışı grubunun plt ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 270450 ± 68828 , $272000(23330-617000)$, Atak grubunu plt ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 290666 ± 75919 , $285000(95000-446000)$, Kontrol grubunun plt ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 263687 ± 56259 , $259000(158000-434000)$ bulundu. Bu üç grup arasında yapılan incelemede plt açısından anlamlı fark saptanmadı. $p=0.192$. Tablo 7

Tablo 7 RBC ,Hb ,Plt değişkenlerinin çoklu karşılaştırması

Değişken			P değeri	
Rbc	atak dışı	atak	,831	
	Atak	kontrol	,011	p<0.05
		atak dışı	,831	
	Kontrol	kontrol	,198	
		atak dışı	,011	P<0.05
		atak	,198	
Hb	atak dışı	atak	,410	P>0.05
	Atak	kontrol	,981	
		atak dışı	,410	
		kontrol	,589	
	Kontrol	atak dışı	,981	
		atak	,589	
Plt	atak dışı	atak	,290	P>0.05
		kontrol	,832	
	Atak	atak dışı	,290	
		kontrol	,181	
	Kontrol	atak dışı	,832	
		atak	,181	

* The mean difference is significant at the .05 level.

Atak dışı grubunun MPV ortalaması($\bar{x}\pm ss$), ortancası sırasıyla 8.36 ± 0.90 , $8.30(6.7-11)$, Atak grubunun MPV ortalaması($\bar{x}\pm ss$), ortancası sırasıyla 8.08 ± 1.20 , $7.80(6.7-12.7)$, Kontrol grubunun MPV ortalaması($\bar{x}\pm ss$), ortancası sırasıyla 8.25 ± 0.84 , $8.30(6.6-10)$ bulundu. Bu üç grup arasında yapılan incelemede MPV açısından anlamlı fark saptanmadı. $p=0.334$. Tablo 8

Tablo 8 :MPV çoklu karşılaştırmalar

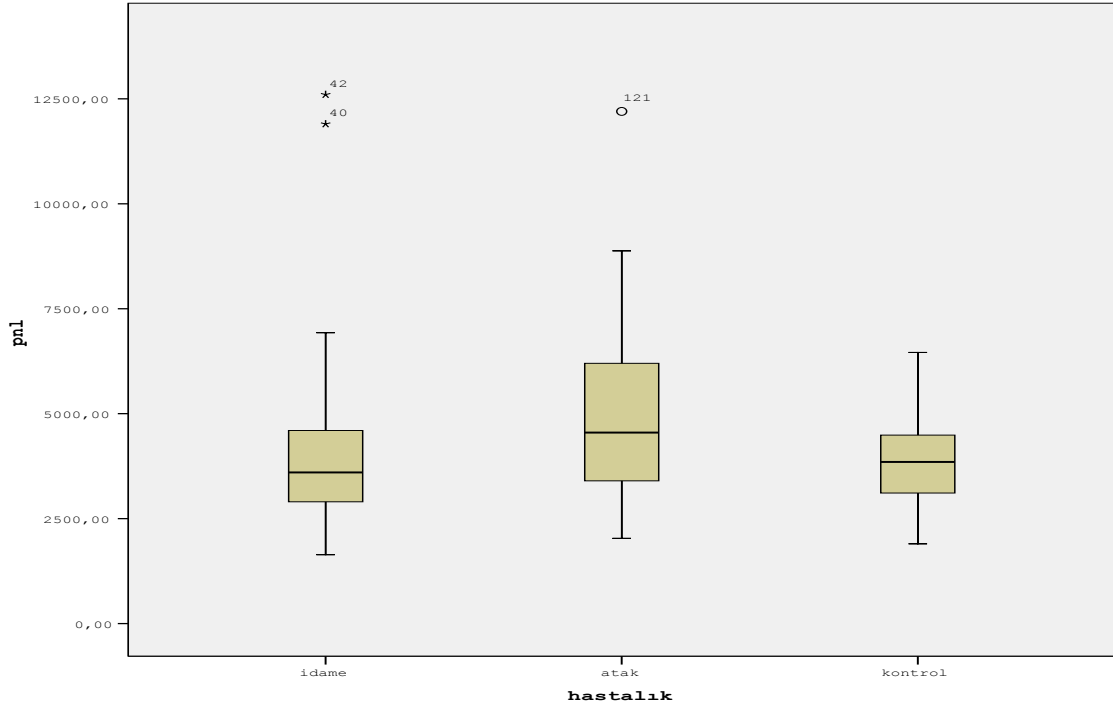
hastalık	hastalık	P değeri	p değeri
atak dışı	atak	,312	0.334
atak	kontrol	,786	
	atak dışı	,312	
kontrol	kontrol	,716	
	atak dışı	,786	
	atak	,716	

Atak dışı grubunun PDW ortalaması($\bar{x}\pm ss$), ortancası sırasıyla 45.7 ± 17.7 , 52.7 (15.8–71.8), Atak grubunu PDW ortalaması($\bar{x}\pm ss$), ortancası sırasıyla 43.5 ± 18.09 , 48.3 (15.9–72.4), Kontrol grubunun PDW ortalaması($\bar{x}\pm ss$), ortancası sırasıyla 50.3 ± 11.9 , 53.80 (16.1–69) bulundu. Bu üç grup arasında yapılan incelemede PDW açısından anlamlı fark saptanmadı $p=0.478$.

Atak dışı grubunun PCt ortalaması($\bar{x}\pm ss$), ortancası sırasıyla 0.22 ± 0.049 , 0.22 (0.14-0.45), Atak grubunun PCt ortalaması($\bar{x}\pm ss$), ortancası sırasıyla 0.23 ± 0.056 0.22 (0.12-0.38), Kontrol grubunun PCt ortalaması($\bar{x}\pm ss$), ortancası sırasıyla 0.22 ± 0.05 , 0.22 (0.13-0.34) bulundu. Bu üç grup arasında yapılan incelemede PCt açısından anlamlı fark saptanmadı $p=0.826$.

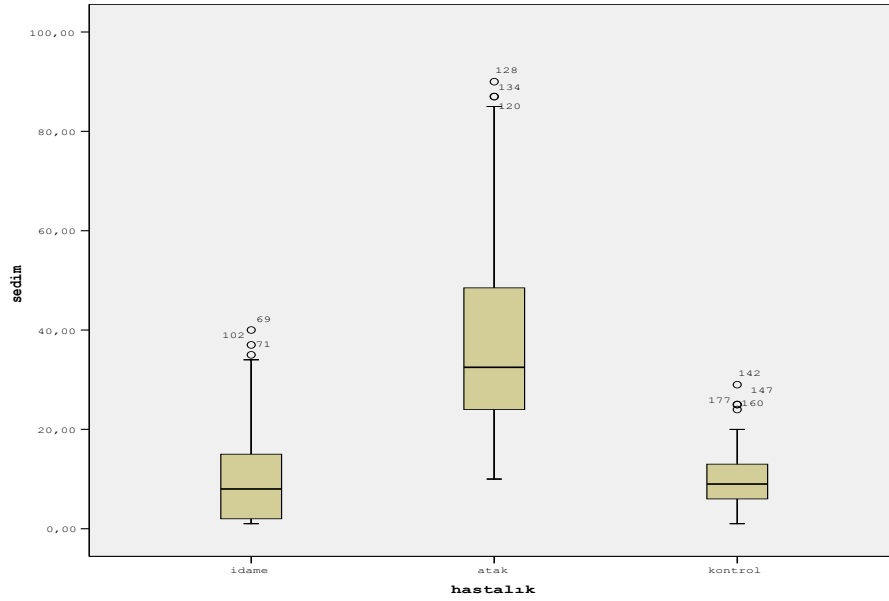
Atak dışı grubunun Pnl ortalaması($\bar{x}\pm ss$), ortancası sırasıyla 3926 ± 1653 , 3600 (1640-12600), Atak grubunun Pnl ortalaması($\bar{x}\pm ss$), ortancası sırasıyla 5032 ± 2126 4550 (2030-12200), Kontrol grubunun Pnl ortalaması($\bar{x}\pm ss$), ortancası sırasıyla 3949 ± 1157 3850 (1900-6460) bulundu. Bu üç grup arasında yapılan incelemede Pnl açısından anlamlı fark saptandı. $p=0.007$ Atak dışı grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmazken $p=0.451$,Atak grubu ile atak dışı grubu arasında fark tespit edildi. $p=0.02$,Atak grubu ile kontrol grubu arasında fark tespit edildi. $p=0.013$

Şekil 2 Pnl nin gruplara göre dağılımı



Atak dışı grubunun Sedimentasyon(ESR) ortalaması($\bar{x} \pm ss$), ortancası sırasıyla 10.36 ± 9.24 , 8(1-40), Atak grubunun ESR ortalaması($\bar{x} \pm ss$), ortancası sırasıyla 39.93 ± 24.23 , 32.5 (10-90), Kontrol grubunun ESR ortalaması($\bar{x} \pm ss$), ortancası sırasıyla 10.58 ± 6.61 , 9(1-29) bulundu. Bu üç grup arası incelemede farklılık tespit edildi. $p < 0.001$ Bu farkın Atak grubundan kaynaklandığı gösterildi. $p < 0.05$ Şekil 3

Şekil 3 Sedimantasyon değerinin gruplara göre dağılımı



Atak dışı grubunun CRP ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 4.78 ± 4.04 , 3.4 (2.9-25), Atak grubunun CRP değeri ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 56.64 ± 55 , 36.6 (3.46-194), Kontrol grubunun CRP değeri ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 3.94 ± 2.7 ,3.34 (2.97-17.4) bulundu. Bu üç grup arasında yapılan incelemede anlamlı farklılık bulundu. $p<0.001$

Atak dışı ve atak grupları arasında CRP üzerine yapılan incelemede anlamlı farklılık bulundu. $p<0.001$

Atak dışı ve kontrol grupları arasında CRP üzerine yapılan incelemede anlamlı farklılık bulundu. $p=0.002$

Atak ve kontrol grupları arasında CRP üzerine yapılan incelemede anlamlı farklılık bulundu. $p<0.001$

Atak dışı grubunun Fibrinojen ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 3.74 ± 1 , 3.73(3.70-6.26), Atak grubunun fibrinojen ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 6.49 ± 1.58 , 6.33 (3.92-12.7), Kontrol grubunun fibrinojen ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 2.73 ± 0.51 2.56(2.12-3.59) bulundu. Bu üç grup arasında yapılan incelemede anlamlı farklılık tespit edildi $p<0.001$. Bu farklılığın atak dışı ve atak grupları arasında $p<0.001$; atak dışı ve kontrol grupları arasında $p=0.003$; Atak ve kontrol grupları arasında olduğu tespit edildi $p<0.001$.

Atak dışı grubunun serum albumin ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 4.57 ± 0.29 , 4.60(3.6-5.3), Atak grubunun serum albumin ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 4.52 ± 0.3 , 4.60(3.8-4.96), Kontrol grubunun serum albumin ortalaması($x\pm ss$), ortancası sırasıyla 4.83 ± 0.26 , 4.80(4.28-5.35) olarak bulundu. Bu üç grup arası anlamlı farklılık tespit edildi.

$p < 0.001$ Atak dışı ve Atak grubu arasında anlamlı fark bulunmazken $p = 0.744$, Kontrol grubu hem atak grubundan hemde atak dışı grubundan istatikselsel olarak anlamlı farklı bulundu. $p < 0.001$.

Tüm gruplarda mpv ve plt değerleri karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptandı. $P = -0,352$ İstatikselsel olarak düşük orta derece korelasyon aralığına uymaktaydı. ($0.30 < p < 0.40$)

Atak dışı ; atak; kontrol grupları Total kolesterol açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. $p = 0.574$

Atak dışı ; atak; kontrol grupları LDL açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. $p = 0.740$

Atak dışı ; atak; kontrol grupları HDL açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. $p = 0.054$

Atak dışı ; atak; kontrol grupları Trigliserid açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. $p = 0.134$

Tüm gruplarda mpv değeri ile total kolesterol değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. $p = -0.102$

Tüm gruplarda mpv değeri ile LDL değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. $p = -0.083$

Atak dışı grup içinde MPV ile ESH, CRP, Fibrinojen, WBC, Albumin, Pnl değerleri karşılaştırıldı. Anlamlı bir korelasyon bulunamadı. $P > 0.5$ (Sırasıyla $p = 0.412$, $p = 0.641$, $p = 0.738$, $p = 0.101$, $p = 0.621$, $p = 0.149$) Tablo 9

Atak grubu içinde MPV ile ESH, CRP, Fibrinojen, WBC, Albumin, Pnl değerlerinin ilişkileri incelendi. Atak grubunda MPV ile ESR arasında negatif bir korelasyon çıktı. (Korelasyon katsayısı = -0.407 $p = 0.021$ $p < 0.05$). Atak grubunda MPV ile CRP, Fibrinojen, WBC, Albumin, Pnl değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. $p > 0.05$ (sırasıyla $p = 0.191$, $p = 0.200$, $p = 0.305$, $p = 0.333$, $p = 0.483$) Tablo 10

Kontrol grubu içinde MPV ile ESH, CRP, Fibrinojen, WBC, Albumin, Pnl değerlerinin ilişkileri incelendi. Anlamlı bir korelasyon bulunamadı. $P > 0.5$ (sırasıyla $p = 0.648$, $p = 0.145$, $p = 0.215$, $p = 0.578$, $p = 0.958$, 0.483)

Atak dışı grup içinde akut faz reaktanlarının ikili ilişkileri incelendi, ESH ile fibrinojen WBC , Pnl değerleri arasında anlamlı korelasyon saptandı. $P < 0.05$ (sırasıyla

p=0.001 , p=0.002 , p=0.001) . Fibrinojen ile WBC arasında anlamlı korelasyon saptandı. P<0.05 P=0.028 , Fibrinojen ile serum albumin arasında negatif bir korelasyon saptandı. P<0.05 P=0.003 , Wbc ile Pnl arasında korelasyon saptandı. P=0.001 P<0.05 Tablo 9

Atak grubu içinde akut faz reaktanlarının ikili ilişkilerinde, ESH ile Fibrinojen arasında korelasyon saptandı. p<0.05 P=0.001 , ESH ile albumin arasında negatif korelasyon saptandı. p<0.05 P=0.045 WBC ile Pnl arasında korelasyon saptandı. p<0.05 p=0.001

Kontrol grubu içinde akut faz reaktanlarının ikili karşılaştırmalarında, ESH ile CRP arasında (p=0.02), CRP ile Pnl arasında (p=0.29) , WBC ile Pnl arasında (p=0.001) korelasyon saptandı. P<0.05

Veriler Tablo 9, 10, 11 de özetlenmiştir.

Atak dışı grubunda Spearman korelasyon Tablo 9

	mpv	plt	pnl	sedim	crp	fibrinojen	wbc	Albumin
mpv	1,000	r=-0,400 p<0,001	r=-0,142 p=0,149	r=-0,083 p=0,412	r=-0,050 p=0,641	r=-0,040 p=0,738	r=-0,161 p=0,101	r=-0,053 p=0,621
plt		1,000	r=-0,194 p=0,048	r=-0,185 p=0,065	r=-0,114 p=0,285	r=-0,012 p=0,923	r=0,274 p=0,005	r=-0,46 p=0,546
pnl			1,000	r=0,341 p=0,001	r=0,094 p=0,377	r=0,230 p=0,052	r=0,917 p<0,001	r=-0,013 p=0,901
sedim				1,000	r=0,138 p=0,199	r=0,458 p<0,001	r=0,305 p=0,002	r=-0,196 p=0,072
crp					1,000	r=0,138 p=0,259	r=0,042 p=0,697	r=0,045 p=0,696
fibrinojen						1,000	r=0,260 p=0,028	r=-0,363 p=0,003
wbc							1,000	r=-0,047 p=0,665
albumin								1,000

Atak grubunda Spearman korelasyon Tablo 10

	mpv	plt	pnl	sedim	crp	fibrinojen	wbc	Albumin
mpv	1,000	r=-0,350 p=0,046	r=-0,120 p=0,505	r= -0,407 p=0,021	r=-0,237 p=0,191	r=-0,233 p=0,200	r=0,184 p=0,305	r=0.198 p=0.333
plt		1,000	r=-0,078 p=0,666	r=0,302 p=0,093	r=0,138 p=0,450	r=-0,009 p=0,961	r=-0,019 p=0,916	r=-0.156 p=0.255
pnl			1,000	r=-0,093 p=0,612	r=0,067 p=0,715	r=0,251 p=0,166	r=0,949 p<0,001	r=-0.009 p=0.966
sedim				1,000	r=0,311 p=0,088	r=0,555 p=0,001	r=-0,132 p=0,472	r=-0.404 p=0.045
crp					1,000	r=0,315 p=0,085	r=0,071 p=0,699	r=-0.003 p=0.989
fibrinojen						1,000	r=0,248 p=0,171	r=-0.153 p=0.454
wbc							1,000	r=-0.002 p=0.992
albumin								1.000

Bulunan verilerin özeti Tablo 11

	Grup 1 (atak dışı) x±ss	Grup 1 (atak dışı) Median (min,max)	Grup 2 (atak) x±ss	Grup 2 (atak) Median (min,max)	Grup 3 (kontrol) x±ss	Grup 3 (kontrol) Median (min,max)	P 1,2,3 G1-2 G1-3 G2-3
WBC	6.56±1.82	6.41 (3.5; 14.7)	7.6±2.22	7,5(13.6; 3.42)	6.81±1.51	6.8(4.1;10.4)	0.022 0.009 0.161 0.144
RBC	4.83±0.5	4.86(3.7; 6.03)	4.78±0.55	4.82(3.80;5.99)	4.58±0.42	4.63(3.88;5.5)	0.016 0.831 0.011 0.198
Hb	13.8±1.53	13.8(9;17.4)	13.4±1.35	13.2(10.8;15.9)	13.7±1.31	13.65 (10.7;16.1)	0.438 0.410 0.980 0.580
Plt (bin)	270±68	272(233;617)	290±76	285(95;446)	263±56	259(158;434)	0.192 0.290 0.832 0.181
MPV	8.36±0.9	8.3(6.7;11)	8.08±1.2	7.8(6.7;12.7)	8.25±0.84	8.3(6.6;10)	0.0334 0.312 0.786 0.716
PDW	45.74±17.71	52.7(15.8;71.8)	43.5±18.09	48.3(15.9;72.4)	50.3±11	53.8(16.1;69)	0.478
PCT	0.22±0.04	0.22(0.14;0.45)	0.23±0.05	0.22(0.12;0.38)	0.22±0.5	0.22 (0.13;0.34)	0.826
PNL	3926±1653	3600 (1640;12600)	5032±2126	4550 (2030;12200)	3949±1157	3850 (1900;6460)	0.007 0.02 0.451 0.013
ESH	10.36±9.2	8(1;40)	39.93±24.2	32(10;90)	10.5±6.6	9(1;29)	<0.001 <0.001 0.002 <0.001
CRP	4.78±4.04	3.4(2.9;25)	56.64±55	36.6(3.4;194)	3.9±2.7	3.34(2.97;17.4)	<0.001 <0.001 0.002 <0.001
Fibrinojen	3.74±1	3.73(0.03;6.26)	6.49±1.58	6.33(3.92;12.7)	2.73±0.51	2.56(2.12;3.59)	<0.001 <0.001 0.003 <0.001
Albumin	4.57±0.29	4.6(3.6;5.3)	4.52±0.30	4.6(3.8;4.96)	4.83±0.26	4.8(4.28;5.35)	<0.001 0.744 <0.001 <0.001

TARTIŞMA

AAA tekrarlayıcı, otozomal resesif geçişli bir otoinflamatuvar hastalık olup, karın, göğüs ve eklem ağrılarına ateşin eşlik ettiği, akut atak şeklindeki çeşitli serözit formlarıyla karakterizedir. En fazla Yahudiler, Ermeniler, Türkler, Araplar'dan oluşan dört etnik grubu etkiler. Türkiye de hastalık prevalansı 1/1,000 , taşıyıcılık oranı 1/5'tir (48). Genellikle çocukluk çağlarında ortaya çıkmakla birlikte ileri yaşlarda da görülebilir (44). Hastalığın patogenezinde MEFV genindeki mutasyon sorumludur. MEFV geni, pyrin/marenostrin isimli proteinin üretilmesinde etkili olan gendir. Bu proteinin dış uyaranlara karşı immün sistem üzerinde düzenleyici bir etkisi vardır (157).

Ancak henüz pyrin/marenostrin proteininin enflamasyonun hangi basamağında kontrol ettiğini gösteren yeterli veri bulunmamaktadır. AAA tedavisinde kullanılan kolşisin ile invitro ortamda yapılan çalışmalarda, kemotaksis sırasında lökositlerde oluşan mikrotübül oluşumunu kolşisinin engellediği ve böylece enflamatuvar mediatörlerin salınımını azalttığı görülmüştür. Kolşisinin enflamasyonu baskılayarak AAA ataklarını önlediği düşünülmektedir (158).

Enflamasyon sırasında, akut faz yanıtı, akut faz proteinlerinin karaciğerde artan veya azalan sentezi ile karakterizedir (159). AAA atakları kontrolsüz enflamatuvar yanıt olarak

kabul edilse de, organizmanın kendi inhibitör sistemleri ile belirli bir süre sonra baskılanır. Bu nedenle de kendi kendini sınırlayabilmesi AAA ataklarının spesifik bir özelliğidir (160).

Çalışmamızda akut faz yanıtı olarak tüm olguların WBC, CRP , sedimantasyon ve fibrinojen değerlerine bakılmıştır. Bağci ve arkadaşları AAA'lı hastalarda atak dönemi dışında da devam eden sitokin aktivasyonunu savunan bir çalışma yayınlamışlardır (161). Örün ve arkadaşları atak ve atak dışı dönemdeki AAA hastalarında serum CRP düzeylerine bakmışlar ve her iki dönemde de CRP düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulmuşlardır(162) .

Bizim çalışmamızda CRP ve Fibrinojen değerlerinin, atak dışı; atak ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak farklı çıkmıştır. Bu bulgular eşliğinde AAA hastalarında atak dışı dönemde bile inflamasyonun devam ettiği düşünülmüştür. CRP Bulgularımız Örün ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur (162).

Örün ve arkadaşları atak ve kontrol gruplarını lökosit sayısı açısından karşılaştırmışlar ,fark bulamamışlardı (162). Çalışmamızla uyumlu bulunan özellikleri kontrol ve atak dışı grupları arasında lökosit sayısı açısından anlamlı fark bulunmadı. Atak grubunda ise bizim çalışmamız bunun tersini göstermiştir. Atak grubunun WBC ortalaması kontrol ve atak dışı grubundan yüksek çıkmıştır.

Atak halindeki AAA hastalarında belirgin nötrofil ve nötrofillerin kemotaktik aktivitesinde ileri derecede artış saptanmıştır. İnflamasyonlu dokularda belirgin nötrofil hakimiyeti mevcuttur (163).

Nötrofil kemotaksisini inceleyen bir çalışmada nötrofil kemotaksisinin atak dışı dönemdeki tedavisiz hastalarda değişmediği, atak sırasında %50 arttığı ve kolşisin tedavisi altında % 50 azaldığı gözlenmiştir (164). Bu çalışmanın nötrofil fonksiyonlarının akut ataktaki artışı göstermesi anlamlıdır.

Bizim çalışmamızda nötrofil değerleri atak grubunda; atak dışı ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş. Nötrofil fonksiyon artışını göstermede önceki çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur (163,164).

Birçok çalışmada remisyon dönemindeki AAA hastalarında subklinik inflamasyonun sebat ettiği gösterilmiş(22,159,165), subklinik inflamasyonun uzun dönem etkileri açık değildir. Sistemik inflamasyonun romatizmal hastalıklar üzerindeki ateroskleroz gelişimi araştırılmış(166-168). SLE ,AFS ve RA hastalarının artmış erken ateroskleroz gelişiminin

mortalite ile ilişkisi tanımlanmıştır (169). AAA hastaları üzerinde yapılan birkaç çalışmada artmış ateroskleroz riski gösterilmiştir (170-173).

Artmış MPV değerinin trombosit fonksiyon ve aktivasyonun bir göstergesi olarak ,kardiyovasküler hastalıklarının prognozunda biomarkır olarak kullanılabileceği gösterilmiş. (124,174)

Fakat Sari ve ark. , Seyahi ve arkadaşların çalışmasında AAA hastaları ile sağlık grup arasına erken ateroskleroz belirteçleri açısından anlamlı fark saptanamamıştır (175,176).

Büyük trombositlerin hemostatik olarak daha aktiftir oldukları gösterilmiştir (177).

Robbins ve arkadaşları sekonder trombositozlu hastalarda artmış microtrombosit ve azalmış megatrombosit sayısını göstermişlerdir. (178)

Bazı sitokinlerin artışının AAA ataklarında ve atakdışı dönemde trombosit sayı ve volümü etkiledikleri düşünülmektedir. İnterlökin-6 trombositozu indükleyen ve trombosit volümünü etkileyen önemli bir proinflamatuvar sitokindir (179,180).

Gasparyan ve arkadaşları büyük volümlü trombositleri AAA li hastaların serozasında tüketildiği tezini öne sürmüşlerdir (23).

Bizim çalışmamızda MPV değerleri ile Plt değerleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır.Gruplar arasında Plt değerleri arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Atak Hasta sayısının azlığı bu sonucu doğurmuş olabilir. Arıca ve ark. çalışmasında AAA hastalarında plt ile MPV arasında pozitif korelasyon bulunmuş (7), Şahin ve ark. çalışmasında ve Makay ve ark. çalışmasında MPV ve Plt değerleri arasında ters korelasyon saptanmış (5-8).

Kanserli hastalarda IL-6 uygulanması sonrası trombosit sayılarında artış ,MPV de düşüş gösterilmiştir (180,181). Önceki çalışmalarda AAA atakları sırasında IL-6 düzeyi anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (70,89,161). IL-6 nın trombositlere etkisi nedeniyle, AAA atak sırasında ki MPV düşüklüğü IL-6 etkisi olduğu öne sürülmektedir (5).

Literatürde MPV artışı inflamasyon ilişkisi, miyokard infarktüsü ,serebrovasküler hastalıklar kronik akciğer hastalıklarında raporlanmıştır (24,25,182). Kısacık ve arkadaşlarının çalışmasında trombosit volümünün aktif ankilozan spondilitli ve RA lı hastalarda azaldığı ,tedavi ile MPV değerinin yükseldiği gösterilmiştir (26).

Gasparyan ve ark. prospektif geniş çalışmasında RA lı hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış. MPV değeri istatistiksel olarak anlamlı artmış bulunmuş (183).

Başka bir çalışmada MPV değeri Anti TNF α alan RA hastalarında monitorizasyon parametresi olarak kullanılabilceği ve Anti TNF a tedavisinin sonucu olarak yükseldiği istatiksels olarak gösterilmiş (27).

Yukarıda bahsedilen çalışmalara ters olarak Ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında MPV değerinins düşüşü gösterilmiş, hastalık aktivitesinin tanımlanmasında kullanılabilceği önerilmiştir (149).

İsrailde 290 düzenli kolşisin kullanan AAA hastanın alındığı retrospektif bir çalışmada iskemik Kalp hastalıklarının prevalansı incelenmiş sağlıklı gruba göre anlamlı fark bulunamamış (184).

Nidorf ve ark. stabil koroner arter hastalığı olan 44 kişiye 1mg/gün dozunda kolşisin ile tedavi uygulamış, high sensitif CRP düzeyinde düşüş bulmuşlardır. Kolşisinin etkilerinin incelenmesi amacıyla prospektif geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (185).

Literatürde MPV ve AAA ilişkisini araştırmış az sayıda çalışma bulunmaktadır (5-12). Bunların bazıları arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Coban E ve Adanir H. nin 2008 yılındaki çalışmasında, 35 AAA hastası ve 35 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş (6), MPV seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş. MPV seviyesi; kolşisin ile tedavi süresi ile negatif korele, tanı gecikme süresi ile pozitif korele bulunmuş.

Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı bir metod izlenmiş olup hasta grubu atak dönemi dışından seçilmiş ve daha küçük bir popülasyonda çalışma yapılmıştır.

Makay B. Ve ark. AAA tanılı çocuk hastalarda MPV çalışmasında,48 kişi AAA atak grubunu, 63 kişi AAA atak dışı grubu, 49 kişilik sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuş (5). Retrospektif yapılan bu çalışmada, atak grubu MPV değeri atak dışı gruba göre anlamlı düşük bulunmuş. Atak dışı grup ile kontrol grubu arasında MPV açısından fark tespit edilememiş. Trombosit sayısı açısından incelenmiş; atak grubu, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş. Atak dışı grupta MPV ile trombosit arası negatif korelasyon saptanmış.

Makay B. ve arkadaşlarının çalışması kontrol ve atak dışı gruplarının MPV değerlerinin farklı çıkmaması ve plt ile MPV arası negatif korelasyon bizim çalışmamızla uyumlu olup, Atak grubunun MPV değerinins atak dışı gruba göre düşük olması bizim çalışmamızla uyumsuzdur (5). Yapılan bu çalışma bizim çalışmamızdan çocuk yaş grubunda olması ile farklılık göstermektedir.Makay B. nin çalışması daha önce yapılmış olan Coban E. ve arkadaşlarının çalışması ile ters veriler ortaya çıkarmıştır (6).

Arıca S ve ark. AAA tanılı çocuklarda MPV değerlendirmesi adlı çalışmasında, 53 atak grubu ,64 atak dışı grup , 57 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş, MPV ve Plt değerleri atak ve atak dışı grupta, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş. Hasta gruplarında MPV ve Plt arasında pozitif korelasyon gösterilmiş. MPV ile kolşisin tedavi süresi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır(7).

Sahin S. ve arkadaşları benzer bir çalışma yayınlamışlar(8). Hastalarını Sivas veTokat bölgesinden seçmiş; atak, atak dışı, kontrol gruplarına ayırmışlar. MPV değerini atak ve atak dışı grupta kontrol sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuş. Mpv ve plt sayısı arasında ters korelasyon gösterilmiş. Bu çalışma hazırlanış bakımından bizim çalışmamızla büyük benzerlik göstermektedir. Diğer çalışmalardan farklı olarak yetişkin grup araştırılmış. Bizim çalışmamızda ki hasta grubu yaş ortalaması Sahin S. in çalışmasından yüksektir(8) . Farklı bir bölgeden seçilmiş hasta grubudur.

Abanonu GB ve arkadaşları AAA hasta grubunda Mpv ve β -tromboglobulin düzeyleri irdelenmiş (9). Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında MPV düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamıştır. Bu sonuç bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Karakurt Arıtürk O ve arkadaşlarının çalışmasında Paraoxonase-1 aktivitesi ,malondialdehit ve MPV değerleri incelenmiş hasta grubunda Paraoxonase-1 aktivitesi düşük , MPV anlamlı olarak yüksek bulunmuş (10).

Sakallı H. nin çalışmasında farklı olarak yetişkin hasta grubu ile beraber pediatrik gruptan hastalar dahil edilmiş, sağlıklı pediatrik grup ve sağlıklı yetişkin grupla karşılaştırılmış (11). Yetişkin AAA grubunun MPV ortalaması pediatrik gruptan yüksek bulunmuş. Yetişkin ve pediatrik proteinüri alt grubu, MPV açısından proteinürisiz alt grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yüksek bulunmuş.

Bizim çalışmamızda çalışmaya proteinürili hasta grubu dahil edilmedi. Proteinürili AAA hasta grubu, MPV değerinin yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. Yine aynı çalışmada serum albümin seviyesi bizim çalışmamızla uygun olarak hasta gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı düşük saptanmış (11).

Bu çalışmada AAA'li pediatrik grup plt sayısı açısından sağlıklı pediatrik grup ile karşılaştırılmış bizim çalışmamızla uygun olarak anlamlı fark bulunamamış. Yetişkin hasta grubunun plt sayısı ortalaması sağlıklı yetişkin kontrol grubundan ve pediatrik hasta grubundan düşük bulunmuştur.

Yapılan en son çalışma Ozkayar N ve arkadaşlarına aittir (12). AAA grubu, sekonder amiloidoz grubu ve sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada AAA hastalarının MPV ortalaması kontrol grubundan yüksek; AAA e sekonder amiloidoz gelişen hastalarda

MPV kontrol grubuna ve AAA grubuna göre düşük tespit edilmiştir. Bu sonuç Sakallı H. nin proteinürili hastalardaki MPV nin diğer gruplara göre yüksek çıkması sonucu ile ters düşmektedir.

Sonuç olarak Literatürdeki çalışmalar, değişik merkezlerden, değişik yaş gruplarından, değişik klinik özellikte gruplardan oluşmaktadır. Sonuçlar çelişkili olmakla beraber MPV'nin ateroskleroz gelişme riski belirleme, proteinüri gelişimi, subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Çalışmamızın retrospektif olması, atak halinde ki hasta sayısının azlığı, kolşisin kullanmayan AAA hastalarını içermemesi, çalışmanın negatif yönleridir.

MPV ve AAA ilişkisini aydınlatmak için, daha geniş gruplarda, çok merkezli, ileriye dönük yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, et al. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics*. 2000;105:E70.
2. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;26:612-27.
3. Erdoğan Ö, Öner A. Ailevi Akdeniz atesi: T.Klin Pediatri 2002;11:160-70.
4. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;74-81.
5. Makay B, Türkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2009 Aug;28(8):975-8.
6. Coban E, Adanir H. Platelet activation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Platelets*. 2008 Sep;19(6):405-8.
7. Arıca S, Ozer C, Arıca V, Karakuş A, Celik T, Güneşçar R. Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2012 Nov;32(11):3559-63.
8. Sahin S, Senel S, Ataseven H, Yalcin I. Does mean platelet volume influence the attack or attack-free period in the patients with Familial Mediterranean fever? *Platelets*. 2013;24(4):320-3.
9. Abanonu GB, Daskin A, Akdogan MF, Uyar S, Demirtunc R. Mean platelet volume and β -thromboglobulin levels in familial Mediterranean fever: effect of colchicine use? *Eur J Intern Med*. 2012 Oct;23(7):661-4.
10. Karakurt Arıtürk O, Ureten K, Sarı M, Yazihan N, Ermiş E, Ergüder I. Relationship of paraoxonase-1, malondialdehyde and mean platelet volume with markers of atherosclerosis in familial Mediterranean fever: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013 Jun;13(4):357-62.
11. Sakallı H, Kal O. Mean platelet volume as a potential predictor of proteinuria and amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2013 Apr 17.

12. Ozkayar N, Piskinpasa S, Akyel F, Dede F, Yildirim T, Turgut D, Koc E, Haznedaroglu IC. Evaluation of the mean platelet volume in secondary amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2013 May 15
13. Collard M, Sellal F, Hirsch E, Mutschler V, Marescaux C. Recurrent aseptic meningitis in periodic disease or Mollaret's meningitis? *Rev Neurol* 1991; 147:403-5.
14. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med.* 2007 Oct;65(9):318-24.
15. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
16. Seigal S. Familial paroxysmal polyserositis: analysis of fifty cases. *Am J Med* 1964;36:893–918.
17. Ehrenfeld EN, Eliakim M, Rachmilewitz M. Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever; periodic diseases): a report of fifty-five cases. *Am J Med* 1961;31:107-23
18. Yildirim K, Uzkeser H, Keles M, Karatay S, Kiziltunc A, Kaya MD, Yildirim A. Relationship between serum interleukin-1beta levels and acute phase response proteins in patients with familial Mediterranean fever. *Biochem Med (Zagreb).* 2012;22(1):109-13.
19. Guzel S, Andican G, Seven A, Aslan M, Bolayirli M, Guzel EC, Hamuryudan V. Acute phase response and oxidative stress status in familial Mediterranean fever (FMF). *Mod Rheumatol.* 2012 Jun;22(3):431-7.
20. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61:1447–1453.
21. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, Toms TE, Douglas KM, Kitas GD. The rationale for comparative studies of accelerated atherosclerosis in rheumatic diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:437–449.
22. Yuksel 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.
23. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: A link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47–58.
24. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder Plassmann R. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 399-404.

25. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Progress Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622–626.
26. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M. Mean Platelet Volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:291–294.
27. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: The effect of anti-TNF_ therapy. *Rheumatol Int.* 2010;30:1125–1129.
28. Yuksel O, Helvacı K, Basar O, Koklu S, Caner S, Helvacı N, Abaylı E, Altıparmak E. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: Mean platelet volume. *Platelets* 2009;20:277–281
29. Eldad Ben-Chetrit, Micha Levy. Familial Mediterranean Fever, *Lancet* 1998;351:659-64.
30. Touitou İ. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) Mutations. Review. *European Journal of Human Genetics* 2001;9:473-483.
31. Onen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 2006; 26:489-96.
32. Cecil medicine 23 baskı sayfa 1275 , 1970
33. Alp H, Tan H, Orbak Z, Selimoğlu M. Ailevi Akdeniz Atesi. *Sendrom*, 1998; 10(9): 64-69;
34. Kastner DL, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Familial Mediterranean fever: a 90 markers exclusion map and evidence for linkage to chromosome 17. *Cytogenet Cell Genet* 1991; 58: 2115.
35. Kosan C. Ailevi Akdeniz atesine tanısıl yaklasım: AÜTD 2003;35:1-6.
36. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;23:1-21.
37. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, et al. Genotype-phenotype correlation in Jewish patients suffering from Familial Mediterranean Fever. *Eur J Hum Genet* 1998;6:95-7.
38. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et all. MEFV mutation analysis in patient suffering from amiloidosis of Familial Medterranean Fever. *Amyloid* 1999;6:1-6.
39. Goldfinger S.E. Colchicine for Familial Mediterranean Fever. (Letter) *New Eng J Med* 1972;287:1302.

40. Mehmet Tunca, Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi, Dünyada ve Türkiyede Ailevi Akdeniz Ateşi. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı, 2006; 8:4-12.
41. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE Jr, Prosen L, Dean M, Steinberg AD, Pras M, Kastner DL. Mapping of gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. N Engl J Med 1992; 326(23):1509-13.
42. The French FMF Consortium. Candidate gene for familial Mediterranean fever. Natur Genet 1997; 17:25-31.
43. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely the cause familial Mediterranean fever. Cell 1997; 90: 797-807.
44. Doğanavşargil E, Keser G. Ailesel Akdeniz Ateşi. Klinik Romatoloji, İstanbul, Deniz Matbaası, Ege Romatoloji 1999; 467-474.
45. Drenth JPH, van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. N Engl J Med 2001; 345: 1748-57
46. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey. Toplak N, Dolezalová P, Constantin T, Sedivá A, Pašić S, Cižnar P, Wolska-Kuśnierz B, Harjaček M, Stefan M, Ruperto N, Gattorno M, Avčín T; Eastern/Central European autoinflammatory collaborating group for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and Eurofever Project. Pediatr Rheumatol Online J. 2010 Dec 2; 8:29
47. 18. Tunca M, Akar S, Hawkins PN, Booth SE, Sengül B, Yavuzsen TU, Öktem 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(12):786-9.
48. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdoğan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore). 2005; 84(1):1-11.
49. Rogers DB, Shohat M, Peterson GM, Bickal J, Congleton J, Schawabe AD, Rotter JI. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. Am J Med Genet 1989; 34(2):168-72.
50. Yuval H, Hemo-Zisser M, Zemer D, Sohar E, Pras M. Dominant inheritance in two families with Familial Mediterranean fever. Am j Med Genet 1995; 57(3):455-7.
51. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar. 2. Baskı Cilt 2 sayfa 2779-2784.

52. Özdoğan H, Aileşel Akdeniz Ateşi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Romatolojik hastalıklar 2003;34:63-66.
53. Timmann C, Mersinli O, Kuhne K, Sievertsen J, Griebel M.A, Dieckerhoff J, Horstmann R.D. Familial mediterranean fever with amiloidosis associated with novel exon 2 mutation (S1791) of the MEFV gene. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 31 2003:320-323.
54. Chaabouni H.B, Ksantini M, M'rad R, Kharrat M, Chaabouni M, Maazouf, Bahloul Z, Jemaa L.M, Moussa F.M, Chaabane T.B. MEFV Mutations in Tunisian Patients Suffering from Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 36:397-401.
55. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brot TM, Frucht DM, Askentijevich I, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalises with actin filaments. *Blood* 2001;98:85.
56. Bernot A, da Silva C, Petit J.L., Cruaud C, Caloustian C, Castet V, Ahmed-Arab M, Dross C, Dupont M, Cattani D, Smaoui N, Dode C, Pecheux C, Nedelee B, Medaxian J, Rozenbaum M, Rosner I, Delpech M, Gratenau G, Demaille J, Weissenbach J, Touitou I. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet* 1998;7:1317-1325.
57. Shohat M, Magal N, Shohat T et al. Phenotype-genotype correlation in FMF: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999;7:287-92.
58. Yılmaz E, Özen S, Balcı B, et al. 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.
59. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, 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;65:88-97.
60. Kone-Paut I, Dubuc M, Sportouch J, et al. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with Familial Mediterranean Fever reveals a high frequency of cutaneous mucous features. *Rheumatol* 2000;39:1275-1279.
61. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004;5(4):1-6.
62. Tekin M, Yalçınkaya F, Çakar N, et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000;57:430-434
63. 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;1(8378):656-657.

64. Barakat MH, Gumaa KA, Malhas LN, el-Sobki NI, Moussa MA, Fenech FF. Plasma dopamine beta-hydroxylase: Rapid diagnostic test for recurrent hereditary polyserositis. *Lancet*. 1988;2(8623):1280-1283.
65. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitör deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1984;311(5):287-290.
66. Reimann HA, Coppola ED, Villegas GR. Serum complement defects in periodic diseases. *Ann Intern Med*. 1970;73(5):737-740.
67. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the Millennium: clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institute of Health. *Medicine*. 1998;77(4):268-297
68. Tidow N, Chen X, Müller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel-Ghodsian N, et al. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. *Blood*. 2000; 95(4):1451-1455
69. Eren Erken Ailevi Akdeniz Ateşinin genetiği ve patogenezi (genetics and pathogenesis of familial mediterranean fever) Türkiye Klinikleri j int med sci 2006;2(8):9-11
70. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26:890-7.
71. Gilgil E, Arman M.İ. Ailesel Akdeniz Ateşi. In Göksoy T. Ed Romatizmal Hastalıklarda Tanı ve Tedavi. Yüce yayınları, İstanbul 2002; 711-20.
72. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean fever in Armenians: Analysis of 100 cases. *Medicine*. 1974;53(6):453-462.
73. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillier's Clin Rheum* 2000; 14:477-98.
74. Reissman P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E. Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial Mediterranean fever. *World J Surg* 1994;18:139-141
75. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heler H. Familial Mediterranean fever: A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43(2):227-53.
76. 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;90(10):643-67.
77. Heler H, Gafni J, Michaeli D, Shahin N, Sohar E, Ehrlich G, et al. The arthritis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1966;9(1):1-17.

78. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr.* 1996;155(7):540-544.
79. Besbaş N, Özdemir S, Saatçi I, Bakkaloğlu A, Ozen S, Saatçi U. Sacroileitis in familial Mediterranean fever: an unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr.* 1999;41(3):387-390.
80. Balaban B, Yasar E, Ozgul A, Dincer K, Kalyon TA. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthritis: importance of differential diagnosis. *Rheumatol Int* 2005;25:641-4.
81. B'chir Hamzaoui S, Bouslama K, Abdallah M, M'rad R, M'rad M. Myalgia in familial Mediterranean fever. *Rev Neurol* 2007; 163:93-5.
82. Schapira D, Ludatscher R, Nahir M, Lorber M, Scharf Y. Severe myalgia in familial Mediterranean fever: Clinical and ultrastructural aspects. *Ann Rheum Dis* 1988;47(1):80-3.
83. Pras M. FMF: Past, Present and Future. *Clin Exp Rheum* 2002; 20(26):66.
84. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med.* 1997;337(13):898-909.
85. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:853-59.
86. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, Gafni J. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. *Johns Hopkins Med J.* 1982;150(1):22-26.
87. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan B, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314(16):1001-5.
88. Düzova A, Özen S. Ailesel Akdeniz atesinin kliniği ve tanısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):12-20.
89. Baykal Y, Sağlam K, Yılmaz I, Taşlıpınar A, Akıncı S.B, İnal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- α level in Familial Mediterranean Fever patients. *Clin Rheumatol* 2003;22:99-101.
90. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazıcı H. Acute phase response in Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61:79-81.

91. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10):1879-85.
92. Erdem H, Şimşek İ, Pay S, Dinç A, Deniz Ö, Özcan A. Diffuse Pulmonary Amyloidosis That Mimics Interstitial Lung Disease in a Patient With Familial Mediterranean Fever. *Journal of Clinical Rheumatology* 2006;12:34-36.
93. Kınıklı G. Ailevi Akdeniz Ateşinde Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı*, 2006;8:40-46
94. E. Ben-Chetrit¹, S. Urieli-Shoval², S. Calko², D. Abeliovich³, Y. Matzner² Molecular diagnosis of FMF: Lessons from a study of 446 unrelated individuals *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl. 26): S25-S29
95. Eisenberg s, Aksentijevich ı, Deng z, Kastner d, Matzner y: diagnosis of familial mediterranean fever by a molecular genetic method. *ann intern med* 1998; 129: 539-42
96. Özkan E, Okur O, Ekmekci A, Özcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972:44-49.
97. Kershenovich D, Varga F, Garcia Tao G, Tamayo RP, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl. J Med* 1988;318:1709-13.
98. Schattner A Colchicine-expanding horizons. *Postgrad Med J* 1991;67:223-226.
99. Özen S, Uçkan D, Baskın E, Okur H, Beşbaş N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A Apoptosis in familial Mediterranean fever (abstract). *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:277.
100. 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; 291:932-934.
101. 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 Eng J Med* 1986;314:1001-5.
102. Özkaya N, Yalçınkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2003;22:314-317.
103. Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, Topaloğlu R, Arslan Ş. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997;156:619-623
104. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1804-11.
105. Malkinson FD. Colchicine: new uses of an old drug [Editorial]. *Arch Dermatol* 1982;118:453-7

106. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The effects of long term colchicine therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever. *Andrologia* 1993;18:420-26.
107. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty-one, pregnancies in patients wiht familial Mediterranean fever. *Am J Repred Immunol* 1992;28:245-46
108. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpinar A, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine resistant familial Mediterranean fever attacks: A pilot study. *Br J Rheumatol* 1997;36: 1005-8.
109. Mor A, Pillinger MH., Kishimoto Abeles M, Livneh A, familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. *J Clin Rheumatol* 2007; 13:38-40.
110. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;24(5 Suppl 42):S99-103.
111. Tweezer-Zaks N, Rabinovich E, Lidar M, Livneh A. Interferon-alpha as a treatment modality for colchicine- resistant familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1362-5. Epub 2008 Jun 1.
112. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, Barron KS, Weisman MH, Pashinian N, Reiff AO, Samuels J, Wright DA, Kastner DL, Lovell DJ.: Riloncept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Oct 16;157(8):533-41.
113. Suljević E, Fazlić M, Corić J, Kiseljaković JC. Evaluation of haematology analyzerCELL-DYN 3700 SL. *Bosn J Basic Med Sci*.2003 May;3(2):35-41
114. Mc Phee JS, Lingappa RV, Ganong WF et al. *Pathophysiology of Disease 3*. Ed.2000; 269-273.
115. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1476-1482.
116. Davi G, Gresele P, Violi F, Basili S, Catalano M, Giammarresi C, Volpato R, Nenci GG, Ciabattini G, Patrono C. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent trombosit activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation* 1997; 96: 69-75.
117. Borne VDM, Folman C, Linthorst GE, Porselijm Oudenrijn SVD, Schoot EVD: Thrombopoietin and its receptor: Structure, function and role in the regulation of platelet production. In *Baillere's Clinical Haematology. Megakaryocytes and Platelet Disorders* (Eds.Caen JP, Han ZC), s. 209-427. London: W.B. Saunders Co., 1998.

118. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Reviews* 1993; 7: 104-113.
119. Bessman JD, Williams LC, Gilmer PR. Mean platelet volume: The inverse relation between platelet size and count, and an artifact of other particles. *Am J Clin Path* 1981; 76: 189-193.
120. Michalak E, Walkowiak B, Paradowski M, Ciemiewski CS. The decreased circulating platelet mass and its relation to bleeding time in chronic renal failure. *Thromb Haemost* 1991; 65: 11-14.
121. Wilson DB. Acquired platelet defects. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003; 1599-1600
122. Dow RB. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci* 1994; 15: 12-15.
123. Rowan RM. Platelet size distribution analysis: principles techniques and potential clinical utility. *Hematology Reviews* 1986; 1: 109-144.
124. Park Y, Schoene N and Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: Methodological issues. *Platelets* 2002; 13: 301-306.
125. Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: Its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2004; 10: 175-178.
126. Kim KY, Kim KE, Kim KH. Mean platelet volume in the normal state and in various clinical disorders. *Yonsei Med J* 1986; 27: 219-226.
127. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJ. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Platelets* 2000; 11: 379-387.
128. Graham S, Traub B, Mink IB. Automated platelet-sizing parameters on a normal population. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 365-369.
129. Bain JB. Platelet count and platelet size in males and females. *Scand J Haematol* 1985; 35: 77-79
130. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity *Blood* 1988; 72: 1-8

131. Senaran H, Ileri M, Altmbas A, Kosar A, Yetkin E, Ozturk M, Karaaslan Y, Kirazh S. Thrombopoetin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
132. Paulus JM. Platelet size in man *Blood* 1975; 46: 321-334.
133. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of platelet volume using a variety of different anticoagulant and antiplatelet mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7: 431-436.
134. Giles C. The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol* 1981; 48: 31-37.
135. Bath PM. The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993; 70: 687-690.
136. Evans GO, Smith DEC. Further observations concerning MPV measurement. *Am J ClinPathol* 1986; 86: 126-127.
137. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996; 7: 157-161.
138. Macey M, Azam U, McCarthy D, Webb L, Chapman ES, Okrongly D, Zelmanovic D, Newland A. Evaluation of the anticoagulants EDTA and citrate, theophylline adenosine and dipyridamol (CTAD) for assessing platelet activation on the ADVIA 120 hematology system. *Clin Chem* 2002; 48: 891-899.
139. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood Cells* 1985; 11: 127-135
140. Eldor A, Avitzour M, Or R, Hanna R, Penchas S. Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume. *Br Med J* 1982; 285: 397-400.
141. Kihch N, Demirtunc R, Konuralp C, Eskiser A, Basaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit* 2005; 11:387-392.
142. Rao AK, Goldberg RE, Walsh PN. Platelet coagulation activities in diabetes mellitus. Evidence for relationship between platelet coagulant hyperactivity and platelet volume. *J Lab Clin Med* 1984; 103: 82-92.
143. Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndromes. Evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001; 85: 989-994.

144. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on out-come after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409-1411.
145. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, Edmonds M, Martin JF, Erusalimski JD. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1997; 17: 802-807.
146. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva Anestesiol* 2006; 72: 749-756.
147. Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delaliunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol* 1988; 27: 190-193.
148. Douba T, Bures J, Rejchrt S, Kopacova M, Pecka M, Maly J. [mean platelet volume (mpv) in chron's disease patients]. *Cas Lek Cesk* 2006; 145: 870-873.
149. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: A useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 776-781.
150. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 579-589.
151. Kaw D, Mahotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19:317-322.
152. Tanaka H, Tatsuimi N, Ito S, Ikeuchi H, Ohno Y, Kishimoto T, Maekawa M. A new approach to evaluate platelet function in hemodialysis patients-saponin susceptibility of the platelet. *Inter J Artif Organs* 1989; 12: 519-523
153. Ozdemir O, Saymalp NM, Haznedaroglu I, Ank N, Ozcebe OI, Dundar S. Mean Platelet volume, platelet count and platelet dimensional width during hemodialysis. *Thrombosis Research* 1997; 86: 405-408.
154. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli TH, Lakasa G. Mean platelet volume in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004; 15:475-478.
155. Coban E, Bostan F, Ozdogan M. The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose. *Platelets* 2006; 17: 67-69.
156. Van Der Lelie J, Von Dem Borne AEG Kr. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol* 1983; 36: 693-696.

157. Papin, S, Duquesnoy, P, Cazeneuve, C, et al. Alternative splicing at the MEFV locus involved in Familial Mediterranean fever regulates translocation of the marenostriin/pyrin protein to the nucleus. *Hum Mol Genet* 2000; 9:3001.
158. Kastner DL. Intermittent and periodic arthritic syndromes. A textbook of rheumatology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;1400-1437.
159. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45: 746–50.
160. Biyikli NK, Alpay H, Yildiz N, Agachan B, Ergen A, Zeybek U, et al. Paraoxonase 1 192 and 55 polymorphisms in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(5):649-654.
161. 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;23(4):333-337.
162. Örün E, Yaçınkaya F, Özkaya N, Akar N, Gökçe H. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında akut faz yanıtı ile tümör nekrozis faktör- α , interlökin-8 ve interlökin-6 düzeylerinin değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2002;55(2):123-128.
163. Ehrenfeld M, Levy M, Bar Eli M, Gallily R, Eliakim M. Effect of colchicine on polymorphonuclear leucocyte chemotaxis in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1980 ;10: 297.
164. Bar-Eli M EM, Levy M, Gallily R, Eliakim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). 1981 Jan-Feb; *Am J Med Sci.*:281(1):15-8.
165. Tunca M, Kırkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1999;353:1415.
166. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2002;1:338–47.
167. Manzi S. Wasko MC Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:321–5.
168. Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 2004;33:281–92.
169. Meyer O. Atherosclerosis and connective tissue diseases. *Joint Bone Spine* 2001;68:564–75.

170. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, Erdogan D, Unler GK, Ciftci O, et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis* 2007;195:161–7.
171. Akdogan M, Calguneri M, Yavuz B, Arslan EB, Kalyoncu U, Sahiner L, et al. Are Familial Mediterranean Fever (FMF) patients at risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2351–3.
172. Peru H, Altun B, Dogan M, Kara F, Elmaci AM, Oran B, et al. The evaluation of carotid intima-media thickness in children with Familial Mediterranean Fever. *Clin Rheumatol* 2008;27:689–94.
173. 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;28:1211–6.
174. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:148–56 [Epub 2009 Aug 19].
175. Sari I, Karaoglu O, Can G et al (2007) Early ultrasonographic markers of atherosclerosis in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 26:1467–1473
176. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R et al (2005) Subclinical atherosclerosis in familial Mediterranean fever. In: Proceedings of the 4th international congress on systemic auto-inflammatory diseases. FMF and Beyond, NIAMS, Bethesda, 6–10 November 2005
177. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM et al (1982) Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 50:509–519
178. Robbins G, Barnard DL. Thrombocytosis and microthrombocytosis: A clinical evaluation of 372 cases. *Acta Haematol* 1983;70:175–182.
179. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, Theurl I, Widder W, Molnar C, Ludwiczek O, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: Role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 2001;98:2720–2725.
180. Clarke D, Johnson PW, Banks RE, Storr M, Kinsey SE, Johnson R, Morgan G, Gordon MY, Illingworth JM, Perren TJ, et al. Effects of interleukin 6 administration on platelets and haemopoietic progenitor cells in peripheral blood. *Cytokine* 1996;28:717–723.

181. van Gasteren MM, Willems PH, Mulder NH et al (1994) Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase I–II study. *Blood* 84:1434–1441
182. Canpolat FE, Yurdakök M, Armangil D, Yiğit S. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2009;51:314–316.
183. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Toms TE, Douglas KM, Kitis GD. Association of mean platelet volume with hypertension in rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010;9(1):45–50.
184. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with Familial Mediterranean Fever. *Isr Med Assoc J* 2001;3:9–12
185. 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;99:805–7.