

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. EDA GÜNGÖR EŞİTKEN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYTEN PAMUKÇU

BOLU, 2011

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI ÇOCUKLARDA
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. EDA GÜNGÖR EŞİTKEN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYTEN PAMUKÇU

BOLU, 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, tüm çalışma ve eğitimimde emeği geçen başta Prof. Dr. Ayten Pamukçu olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Erol Kısmet, Prof. Dr. Nimet Kabakuş, Doç. Dr. Fatih Demircioğlu, Yrd. Doç. Dr. Halil İ. Atasoy, Yrd. Doç. Dr. Mervan Bekdaş ve Yrd. Doç. Dr. Sevil B. Göksugür’e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen fikir ve teşvikleri ile her zaman yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Ayten Pamukçu’ya içtenlikle bir kez daha teşekkür ederim.

Asistanlık süresince birlikte olduğum ve çalıştığım, birçok şeyi paylaştığım, tez çalışmam esnasında beni destekleyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda çalışan tüm asistan doktor arkadaşlarıma, ayrıca servis hemşire ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm hayatım ve asistanlık sürem boyunca karşılıksız maddi, manevi destek ve fedakarlıklarıyla hep yanımda olan sevgili anneme, babama, kardeşlerime ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Eda Güngör Eşitken

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
• TEŞEKKÜR	iii
• İÇİNDEKİLER	iv
• SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
• ŞEKİLLER	vii
• TABLOLAR	viii
• GRAFİKLER	ix
• ÖZET	x
• ABSTRACT	xi
• GİRİŞ	1
• GENEL BİLGİLER	3
A. Ailevi Akdeniz Ateşi	3
B. Epidemiyoloji	4
C. Genetik	5
D. Patogenez	7
E. Klinik Bulgular	11
E.1. Yaygın Bulgular	11
E.2. Yaygın Olmayan Bulgular	14
F. Laboratuvar Bulguları	16
G. Tanı	17
G.1. Hastalığın Klinik Ağırlık Skorlaması	20
G.2. Ayırıcı Tanı	20
H. Amiloidoz	21
I. Tedavi	23
J. Trombositler ve Fonksiyonları	25
J.1. Ortalama Trombosit Hacmi	27
J.2. Ortalama Trombosit Hacminin Ölçümü	28
K. Trombositler ve OTH ile İnflamasyon İlişkisi	29

K.1. AAA’da Ortalama Trombosit Hacmi	30
K.2. Diğer İnflamatuvar Hastalıklarda OTH	30
• GEREÇ VE YÖNTEM	35
A. Olgu Seçimi	35
B. Verilerin Tanımlanması	36
C. İstatistiksel Değerlendirme	36
• BULGULAR	38
A. Olguların Demografik Özellikleri	40
B. Olguların Özellikleri	41
C. Laboratuvar Bulguları	43
• TARTIŞMA	51
• SONUÇ VE ÖNERİLER	58
• KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
ASC	Apoptosis-associated speck like protein with a CARD
CARD	Caspase recruitment domain
CRP	C-reaktif protein
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetikasit
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromyografi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FCU	Ailesel soğuk ürtikeri
fL	Fentolitre
HİDS	Hiperimmunoglobulin D sendromu
HSP	Henoch-Schönlein Purpurası
IL	İnterlökin
İBH	İnflamatuvar barsak hastalıkları
JİA	Juvenil İdiopatik Artrit
MEFV	Familial Mediterranean Fever
MWS	Muckle-Wells Sendromu
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
OTH	Ortalama trombosit hacmi
PAN	Poliarteritis nodosa
PAS	Periyodik ateş sendromu
PFAPA	Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu
PLT	Trombosit
PyD	Pirin parçası
SAA	Serum Amiloid A
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
TNF	Tümör nekrozis faktör
TRAPS	Tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom
UFM	Uzamış febril myalji
ÜK	Ülseratif kolit

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. M694V ve V726A mutasyonlarının Orta Doğu'dan yayılımı	4
2. MEFV geninin yapısı ve mutasyonları	6
3. Pirin/marenostrin ile C5a inhibitör protein ilişkisi	8
4. Ailevi Akdeniz Ateşinde lipokortin eksikliği	9
5. Pirin proteininin yapısı (bölgeleri)	9
6. ASC proteininin bölgeleri	9
7. Pirin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi	10
8. AAA'da görülen belirti ve bulgular	16
9. Dokularda amiloidoz gelişimi	23
10. Kolşisinin kimyasal yapısı	24
11. Trombositin iç yapısı	26
12. Trombosit içi granüllerin içerikleri	27

TABLolar

Tablo	Sayfa
1. Türk AAA hastalarında en sık görülen 5 mutasyon	7
2. AAA'da Tel-Hashomer tanı kriterleri	18
3. Livneh tanı kriterleri	18
4. Livneh destekleyici tanı kriterleri	19
5. AAA'da genetik tanıya yaklaşım	20
6. Pras ve arkadaşlarının hastalık ağırlık skorlaması	21
7. Çalışma ve kontrol grubunda boy ortalaması	41
8. Çalışma ve kontrol grubunda ağırlık ortalaması	41
9. Hastaların başvuru yakınmaları	42
10. Cinsiyetlere göre başlama ve tanı yaşları	42
11. Çalışma alt gruplarının akut faz reaktanlarının karşılaştırılması	43
12. Çalışma ve kontrol gruplarında OTH ve PLT sayısı	43
13. 1.grup (ataklı dönem) hastalarda OTH ve PLT sayısı	46
14. 2.grup (ataksız dönem) hastalarda OTH ve PLT sayısı	46
15. Çalışma alt gruplarının karşılaştırılması	47

GRAFİKLER

Grafik	Sayfa
1. Çalışma ve kontrol grubunda yaş ortalaması	40
2. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası OTH değerleri	44
3. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası PLT sayısı	45
4. Çalışma alt gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri	48
5. Çalışma alt gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT sayısı	48
6. Çalışma grubunda tedavi öncesi OTH ve PLT arasındaki ilişki	49
7. Çalışma grubunda tedavi sonrası OTH ve PLT arasındaki ilişki	49
8. 1.grupta tedavi öncesi OTH ve PLT arasındaki ilişki	50
9. 1.grupta tedavi sonrası OTH ve PLT arasındaki ilişki	50
10. 2.grupta tedavi öncesi OTH ve PLT arasındaki ilişki	50
11. 2.grupta tedavi sonrası OTH ve PLT arasındaki ilişki	50

ÖZET

Dr. Eda Güngör Eşitken. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Çocuklarda Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2011.

Ailevi Akdeniz Ateşi, MEFV genindeki mutasyon sonucu, pirin proteininin defektif yapılması ve inflamasyonun baskılanamamasına bağlı olarak ağrı ve ateş atakları ile seyreden bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda, inflamatuvar hastalıklarda trombositlerin de aktive olduğu gösterilmiştir. Trombositlerin aktive olması ile ortalama trombosit hacmi etkilenmektedir. Bu çalışmada; Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan çocuklar ile kontrol grubundaki çocukların ortalama trombosit hacmi değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışma, Ocak 2009- Ağustos 2011 tarihleri arasında, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı konan ve tedavi başlanan hastaların dosya kayıtları incelenerek retrospektif olarak yapılmıştır. Tam kan sayımları, K₃EDTA ile antikoagüle edilmiş kan örnekleri Beckman Coulter LH 780 sistemi analizöründe optik metotla çalışılmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 17.0 programı kullanılmış, analizlerde p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda hasta grubuna 38'i kız (%69.1), 17'si erkek (%30.9) toplam 55 hasta, kontrol grubuna 40'ı kız (%61.5), 25'i erkek (%38.5) olmak üzere toplam 65 çocuk alındı. Çalışma grubunda tedavi öncesi (7,46±1,17 fL) ve tedavi sonrası (7,69±1,13) ortalama trombosit hacmi değerleri ile kontrol grubu (7,52±0,80) OTH değerleri karşılaştırıldığında, tedavi sonrası OTH değerleri çalışma grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,008). Bu çalışmanın sonucunda; inflamasyon bölgesinde büyük trombositlerin kullanıldığı, OTH'nın düştüğü ve tedavi sonrası OTH'nın arttığı saptanmıştır. Ancak OTH'nın AAA hastalığında inflamasyon belirteci olarak tek başına değil, klinik semptom ve bulgular ile birlikte değerlendirilmesinin uygun olacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, ortalama trombosit hacmi, çocukluk çağı

ABSTRACT

Dr. Eda Güngör Eşitken. Evaluation of mean platelet volume in children diagnosed with Familial Mediterranean Fever. Abant İzzet Baysal University, School of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu, 2011.

Familial Mediterranean Fever is a disease of MEFV gene mutations, resulting in defective produce of pyrin protein, not repressing of inflammation and proceeding pain and fever attacks. Various studies have shown that platelets are also activated in inflammatory diseases. Mean platelet volume is affected by the activated platelets. In this study, it is aimed to compare the values of mean platelet volume between Familial Mediterranean Fever and the control group of children.

This study is conducted retrospectively using patient records between January 2009 - August 2011 in Abant İzzet Baysal University, School of Medicine, Department of Pediatrics, on children diagnosed with Familial Mediterranean Fever and having treatment. Complete blood counts, blood samples anticoagulated with K₃EDTA, were studied with optical method on Beckman Coulter LH 780 analyzer system. SPSS 17.0 statistical program was used for the analysis of data obtained, and p<0.05 value was considered significant in analysis.

In our study group 38 patients were girls (69.1%), 17 were boys (30.9%) of totally 55 patients. There was total of 65 children, 40 girls (61.5%), 25 boys (38.5%) in control group. When before treatment (7.46 ± 1.17 fL) and after treatment (7.69 ± 1.13) mean platelet volume values of study group compared with control group (7.52 ± 0.80), in study group after treatment MPV values were found significantly higher than the control group (p=0.008). As a result of this study, it has been identified that large platelets using in inflammation area, therefore decrease of MPV and after treatment increase of MPV. It was concluded that MPV not alone as a marker of inflammation in FMF disease, clinical symptoms and signs would be evaluation appropriate in conjunction.

Anahtar Kelimeler: Familial Mediterranean Fever, mean platelet volume, childhood

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) etyolojisi tam olarak bilinmeyen, tekrarlayan, ateş, seröz ve sinovyal membranların inflamasyonu ile karakterize, kendi kendini sınırlayan, otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır (1,2). Periodik ateş sendromları içerisinde, en sık görülen hastalık olarak bilinmektedir (3). AAA Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türkler gibi Akdeniz kökenli toplumlarda sık görülmektedir (4). Ülkemizde hastalığın görülme sıklığı yaklaşık 1/1000 olup, taşıyıcı sıklığı 1/5 olarak bildirilmektedir. Çocukluk çağında kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir (5). Hastalıktan sorumlu olan Familial Mediterranean Fever (MEFV) geni 16. kromozomun kısa kolunda lokalizedir (6). Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, şu ana kadar patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüş ve bunların içinde MEFV genindeki mutasyonlar sonucu meydana gelen “pirin/marenostrin disfonksiyonu” en çok kabul gören hipotez olmuştur. Normalde pirin, inflamatuvar mediatörlerin salınımını inhibe ederek, inflamasyonu baskılayan düzenleyici bir proteindir ve inflamasyonun subklinik kalmasını sağlar. Mutasyona uğramış pirin proteini, inflamasyonu inhibe edemez (7).

İnflamasyonla seyreden hastalıklarda trombositlerin fonksiyon ve niteliğinde değişiklik olduğu bildirilmektedir. Çocuk hastalarda yapılan birkaç çalışmada, otoinflamatuvar bir hastalık olan Ailevi Akdeniz Ateşinde, inflamatuvar markırlar

arasında sayılan ortalama trombosit hacminin (OTH) etkilendiği gösterilmiştir. İnflamasyonun neden olduğu ataklarda, klinik bulguların başlamasından hemen önce, büyük ve aktif trombositlerin ser zal inflamasyon alanlarına g   ettiği ve burada tüketildiği, bu nedenle OTH'nın düşük bulunduğu ileri sürülmektedir (8). Trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunu gösteren OTH'nın sağlıklı populasyonunda, trombosit sayısı ile arasında ters ilişki bulunmaktadır (9,10).

Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalarda Ailevi Akdeniz Ateşinde ortalama trombosit hacminin hastalığın aktivasyon göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir. Literatürde, bu konuda çocuklarda yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada polikliniğimizde Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan çocuklarda ortalama trombosit hacmi değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada hedeflenen noktalar aşağıda belirtilmiştir:

1. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan çocukların ve kontrol grubundaki çocukların ortalama trombosit hacimlerinin karşılaştırılması.
2. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan ataklı ve ataksız dönemdeki çocukların, ortalama trombosit hacimlerinin karşılaştırılması.
3. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan çocukların, tedavi öncesi ve en az 3 aylık tedavi sonrasında bakılan ortalama trombosit hacimlerinin karşılaştırılması.

GENEL BİLGİLER

A. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

Ailevi Akdeniz Ateşi, tekrarlayan ateş epizodlarına eşlik eden, periton, plevra, sinovyal membran ve derinin inflamasyonu ile karakterize, sekonder amiloidoz ile komplike olabilen otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır (11,12). Herediter periyodik ateş sendromlarından (PAS) en yaygın olan ve en iyi bilinenidir (13). AAA, familyal paroksismal poliserözit veya rekürren herediter poliserözit olarak da adlandırılmaktadır (14). Akdeniz kökenli etnik gruplarda sık görülmektedir (15).

Hastalık ilk olarak 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tarafından, 16 yaşında tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositozu olan Yahudi bir kızda “paroksismal bir hastalık” olarak tanımlanmıştır. İlk tanımlanan olgudan sonra, 1945 yılında Siegal, kendisinde ve New York’ta yaşayan 10 Askenazi Yahudisinde aynı tablonun olduğunu saptamış ve bu olguları “benign paroksismal peritonit” olarak yayınlamıştır. 1952 yılında ilk kez, Fransız Mamou ve Cattan tarafından hastalığın ailesel olduğu ve AAA’lı hastalarda amiloidoz gelişebileceği bildirilmiştir. “Ailevi Akdeniz Ateşi” tanımı ise, 1955 yılında Heller ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. 1970 yılında kolşisinin AAA’ da etkin bir ilaç olduğu ve ilaca alınan

cevabın tanıyı desteklemekte yardımcı olduğu saptanmıştır (4,7). Hastalığa neden olan MEV genini 1997 yılında 16. kromozomun kısa kolunda izole edilmiş ve bu genin kodladığı pirin/marenostin isimli protein tanımlanmıştır (4,11,16)

B. EPİDEMİYOLOJİ

Ailevi Akdeniz Ateşi, tüm dünyada 100.000'den fazla kişinin hayatını etkilemekte olup, hastalık Doğu Akdeniz kökenli toplumlarda özellikle Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türkler'de sık görülmektedir (5,17,18). Son yıllarda hastalığın daha iyi tanımlanması ile, İtalyanlarda, Yunanlılarda ve İspanyollarda da görüldüğü bildirilmektedir. Ayrıca sporadik olgular şeklinde AAA, Japonyada, Avusturalyada ve Amerika Birleşik Devletlerinde de görülebilmektedir (13,19) (Şekil 1). AAA tanısı almış Türklerin çoğu Orta Anadolu kökenli iken, tanı alan Yahudilerin %90'dan fazlası Sefardik (İspanyol kökenli) veya Orta Doğu kökenlidir (20).



Şekil 1. M694V ve V726A mutasyonlarının Orta Doğu'dan yayılımı (3).

AAA ülkemizde yaklaşık 1/1000 oranında görülmektedir (5). Hastalığın sıklığı Askenazi olmayan Yahudilerde 1/250-1/500, Askenazi Yahudilerinde 1/73.000, Ermenilerde 1/500 olarak bildirilmektedir. Taşıyıcı sıklığı ise, Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/5 ile 1/10 arasında, Askenazi Yahudilerinde 1/5, Ermenilerde

1/3, Türklerde 1/5 olarak bildirilmiştir. Hastaların %40-50'sinde pozitif aile öyküsü bulunmaktadır (3,5,20-22).

AAA, çocukluk döneminde her iki cinsde eşit olarak görülmesine rağmen, erişkin dönemde erkeklerde 1.5-2 kat daha sık görülmektedir. Bu durum, kadın seks hormonlarının atakları önleyici etkisinin olduğu veya kadınlarda mutasyon penetransının düşük olduğu şeklinde açıklanmaktadır (16,20,22).

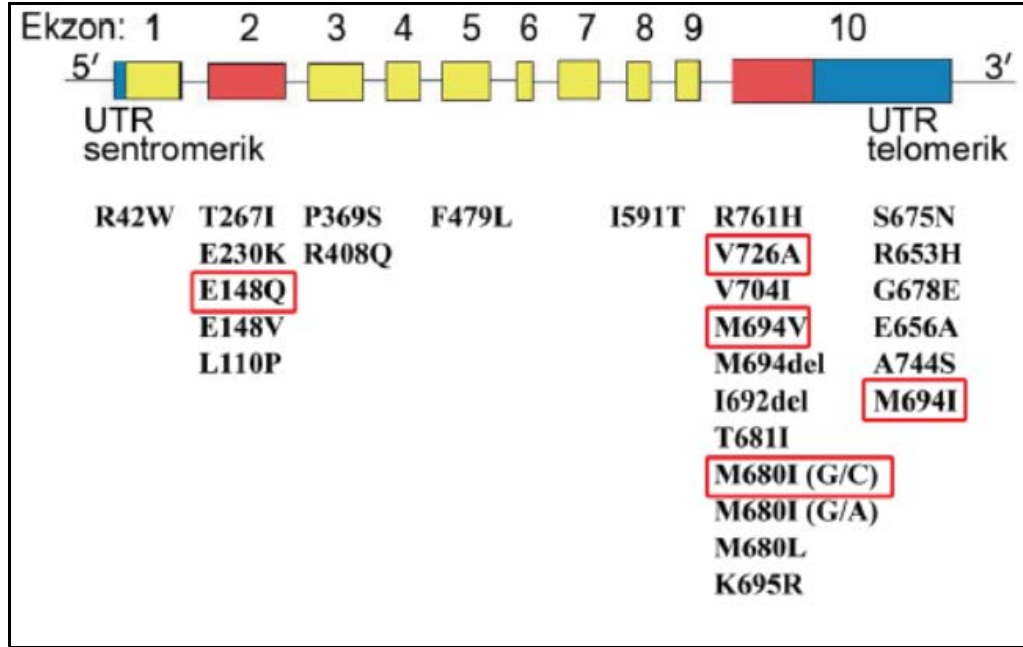
C. GENETİK

AAA'ya yol açan gen (MEFV geni), 1997 yılında iki farklı grup (İnternational FMF Consortium ve French Consortium) tarafından birbirinden bağımsız olarak 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) bulunmuş ve taşıyıcı kromozomlarda 4 mutasyon (Met694Val, Met680Ile, Val726A1a, Met694Ile) tanımlanmıştır (16). Fransız grubu bu dört mutasyonun, taşıyıcı kromozomların %85'inde olduğunu bildirmiştir (23-25). Dolayısı ile AAA kliniği olan hastaların 1/5' inde ya tek mutasyon saptanmakta (taşıyıcı), ya da bilinen mutasyonların hiçbirisi gösterilememektedir. Bu nedenle gen analizinin tanı koymadaki yeri sınırlıdır (13,26).

MEFV geni; 3505 nükleotid içermekte ve 10 ekzondan oluşmaktadır (19). MEFV geni 781 amino asit içeren bir proteini kodlamaktadır. Bu protein iki ayrı grup tarafından farklı isimlerle adlandırılmıştır. Bunlardan Uluslararası AAA grubu, bu proteine Yunanca bir kelime olan ve ateş anlamına gelen “pirin”, Fransız AAA grubu ise Latince bir kelime olan ve Akdeniz anlamına gelen “marenostin” adını vermiştir (3,6,27).

Bugüne kadar 50'den fazla mutasyonun hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır (28). Mutasyonlar 1,2,3,5 ve 10. ekzonlar arasında dağılmıştır. En sık saptanan beş mutasyondan dördü ekzon 10'da (M694V, V726A, M694I, M680I), bir tanesi ise ekzon 2'de (E148Q) yer almaktadır (29) (Şekil 2). M694V mutasyonu sıklıkla Yahudiler, Türkler ve Ermenilerde, M680I mutasyonu sıklıkla Ermenilerde, M694I mutasyonu Araplarda, E148Q mutasyonu ise sıklıkla Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarda görülmektedir (3). Yılmaz ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı bir çalışmada Türk AAA hastalarında MEFV geninde en sık görülen mutasyonlar,

M694V (%51.55), M680I (%9.22), E148Q (%3.55), V726A (%2.88), M694I (%0.44) olarak saptanmış ve Türk popülasyonunda AAA taşıyıcılığı %20 olarak bildirilmiştir (30,31) (Tablo 1).



Şekil 2. MEFV geninin yapısı ve mutasyonları (32)

AAA'lı hastalar genellikle homozigot veya birleşik heterozigot (2 alelde 2 farklı mutasyon taşıyan) olarak görülmektedir. AAA hastalığında fenotip ile genotip arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır. Çeşitli etnik gruplardaki AAA hastalarında yapılan çalışmalarda, M694V mutasyonunun hastalığın daha ciddi formu ile ilişkili olduğu ve homozigot formda M694V mutasyonu taşıyan hastalarda amiloid gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak ülkemizde Yalçinkaya ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada, Türklerde herhangi bir mutasyonun homozigot veya birleşik heterozigot taşıyıcılığının, hastalığın şiddeti ve amiloidoz gelişme riski ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (16,23,33-35). Farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalarda, V726A homozigotların ve birleşik heterozigotların amiloide duyarlı olmadıkları saptanmıştır. Yalçinkaya ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, Türklerde V726A mutasyonu taşıyan amiloidozlu vakalar bildirilmiştir (23). Türk AAA çalışma grubu tarafından yapılan bir başka çalışmada,

M694V homozigot genotipine sahip hastalarda, diğer gruplarla karşılaştırıldığında, hastalığın daha erken yaşta başladığı ve artrit, artralji sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur (4,20).

Tablo 1. Türk AAA hastalarında en sık görülen 5 mutasyon (30).

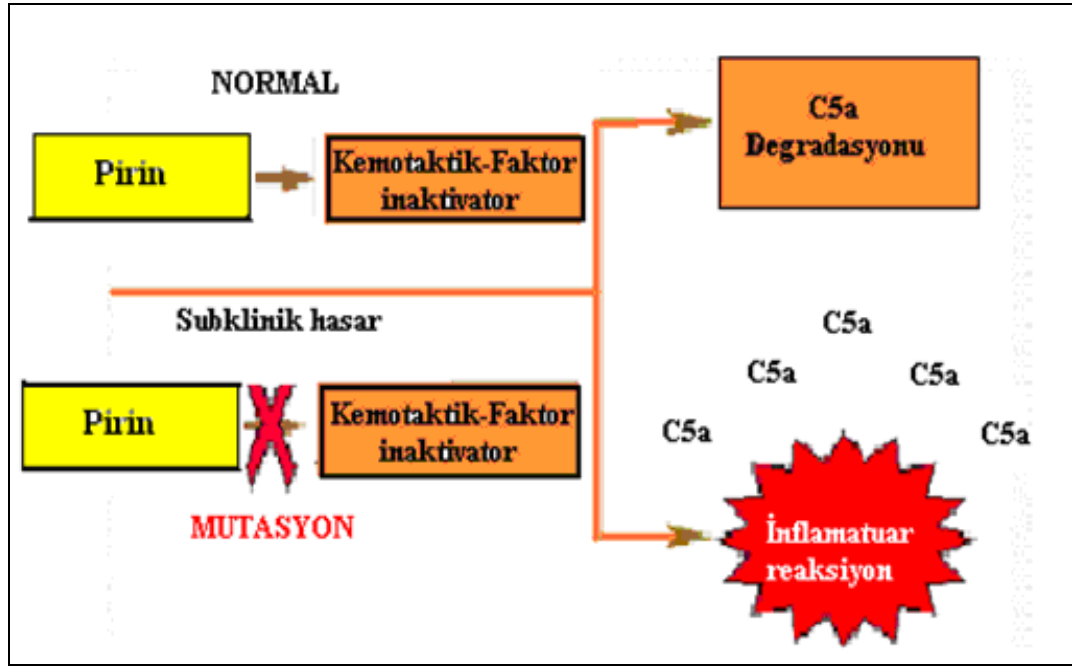
MUTASYON	ALLEL SAYISI	SIKLIK (%)
M694V	464	51,55
M680I	8	9,22
E148Q	29	3,55
V726A	28	2,88
M694I	4	0,44
BİLİNMEYEN	291	32,33

D. PATOGENEZ

Yapılan tüm araştırmalara rağmen, AAA hastalığının biyokimyasal ve moleküler nedeni tam olarak aydınlatılamamış olup, patogenezi ile ilgili aşağıdaki hipotezler ileri sürülmüştür. 1976 yılında Hayashi ve arkadaşları, tekrarlayan peritonit atakları olan bir hastanın ataklarının reserpin ile baskılandığını, noradrenalin infüzyonu ile atakların uyarıldığını göstermiş ve hastalığın patogenezinde katekolamin metabolizmasına dikkat çekmiştir. Ayrıca Barakat ve arkadaşları tarafından 1984 yılında, AAA'lı hastalarda metaraminol infüzyonundan sonra atak geliştiği ve düşük doz reserpin ile atakların baskılandığı bildirilmiştir (20,36). Yapılan tüm çalışmalarda doğrulanmasa da, dopaminin noradrenaline dönüşümünü katalize eden dopamin- β hidroksilazın AAA hastalarında yüks ek olduğu ileri sürülmüştür (37).

Matzner ve arkadaşlarının 1984 yılında yaptıkları bir çalışmada, AAA'lı hastaların eklem ve peritoneal sıvılarında C5a inhibitör eksikliği olduğu saptanmıştır. C5a, kompleman C5'den salınan bir mediatördür ve kompleman aktivasyonu sırasında güçlü bir nötrofil kemotaksisine neden olur. Sağlıklı kişilerin peritoneal ve

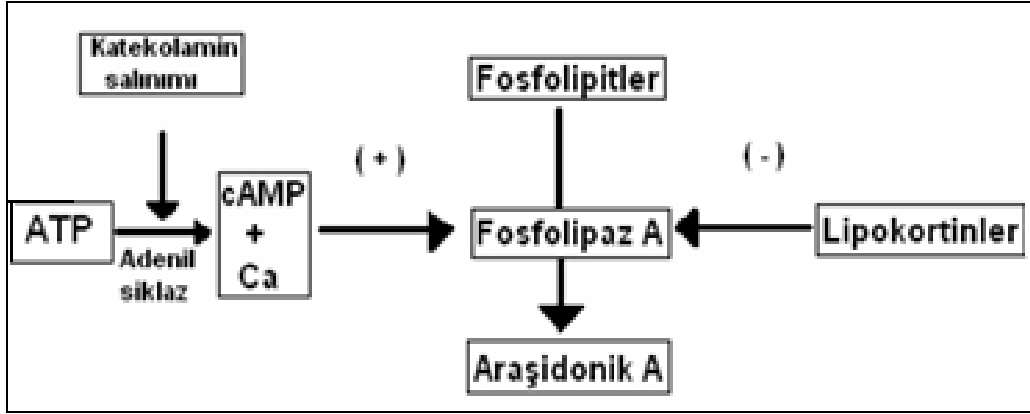
eklem sıvılarında, C5a'nın kemotaktik aktivitesini engelleyen bir inhibitör protein bulunmaktadır. Bu protein normalde çeşitli nedenlerle aktive olan C5a'yı inhibe ederek inflamasyonu baskılamaktadır. Pirin proteini de, C5a inhibitör aktivitesini artırmaktadır. Pirin proteininin AAA'lı hastalarda genetik mutasyon sonucu defektif olması nedeni ile, inflamatuvar yanıtın yetersiz baskılandığı ve nötrofil kemotaksisinin inhibe edilemediği, bunun sonucunda seröz zarlarda inflamasyonun meydana geldiği düşünülmektedir (20,38-40) (Şekil 3).



Şekil 3. Pirin/marenostrin ile C5a inhibitör protein ilişkisi (41).

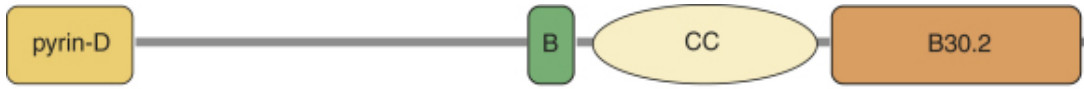
Shohat ve arkadaşları, 1989 yılında lipokortin eksikliğine dayanan olası patogenetik bir başka mekanizma bildirmişlerdir. AAA'lı hastalarda lipokortin eksikliğine bağlı olarak fosfolipaz A₂ baskılanamamakta, dolayısıyla araşidonik asit ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınımı artmaktadır. Adenil siklaz aktivitesini arttıran olaylarda da, lipokortinlerin inhibe edici etkisi olmaması nedeniyle, inflamasyon tetiklenmektedir (20,36) (Şekil4)

AAA'nın etyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen ve günümüzde halen en kabul gören hipotez, 16. kromozomun kısa kolunda lokalize olan MEFV genindeki mutasyonlar sonucunda meydana gelen "pirin disfonksiyonu"dur.



Şekil 4. Ailevi Akdeniz Ateşinde lipokortin eksikliği (36).

Pirin; granülosit, monosit, dendritik hücreler, sinovyal, peritoneal ve deri fibroblastlarında eksprese edilmektedir (16). Sınırlı doku ekspresyonu olan pirin, özellikle nötrofil aktivasyonunu dolayısıyla inflamasyonu baskılayan düzenleyici bir proteindir (38,42,43). Pirin proteini, PyD (pirin parçası), B-Box, CC ve B30.2 den oluşan dört fonksiyonel bölge içermektedir (22) (Şekil 5).



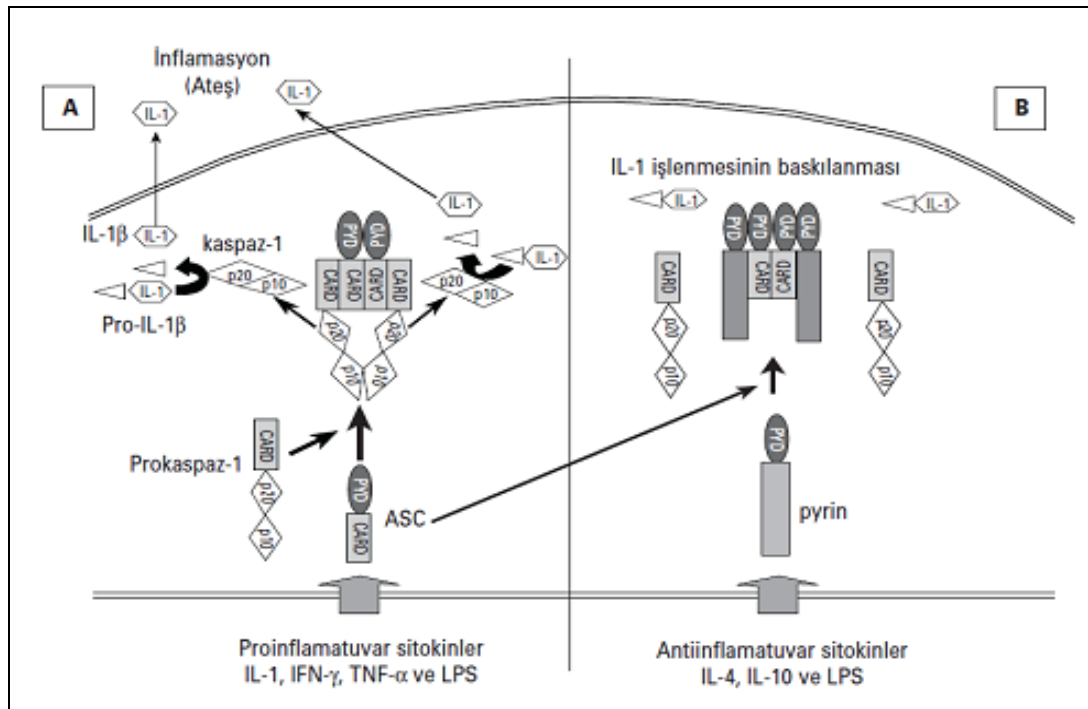
Şekil 5. Pirin proteininin yapısı (bölgeleri) (44).

Bu proteininin fonksiyonunu belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda pirinin, apoptosiste görev alan ASC (Apoptosis-associated speck like protein with a CARD) proteini ile ilişkisi saptanmıştır. ASC proteini, pirin parçası (PyD) ve Caspase recruitment domain (CARD)' leri içeren 195 aminoasitten oluşan bir proteindir (38,42,43) (Şekil 6).



Şekil 6. ASC proteininin bölgeleri (45).

ASC, pirin parçası sayesinde diğer proteinlerin pirin parçaları ile protein-protein etkileşimine girmektedir (40). ASC, prokaspaz-1'e bağlanarak kaspaz sisteminin aktivasyonunu sağlamaktadır. Aktif kaspaz-1, pro IL-1 β 'yı IL-1 β 'ya çevirmekte ve salgılanan IL-1 β kendi reseptörüne bağlanarak inflamasyonu başlatmaktadır. Normal kişilerde, pirin proteini fonksiyonel olduğunda ASC'ye bağlanarak, ASC-pokaspaz-1 birleşmesini engellemekte, böylece IL-1 aktivasyonu baskılanmakta ve inflamasyon engellenmektedir (38,42,43) (Şekil 7).



Şekil 7. Pirin proteini ile ASC arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi (46).

A: Lipopolisakkarit ve proinflamatuar sitokinler ASC'yi tetikleyerek, prokaspaz-1 aktivasyonu ve CARD interaksiyonları oluşumuna sebep olmakta ve inflamasyon başlatılmaktadır.

B: Lipopolisakkarit ve antiinflamatuar sitokinlerin pirini tetiklemesi ile pirin ASC'ye bağlanmakta ve ASC'nin bağlantılarını bloke etmektedir, böylece IL-1 işlenmesi baskılanmaktadır.

E. KLİNİK BULGULAR

AAA'da klinik semptomlar hastaların %50'sinde hayatın ilk 10 yılında, %90'ında ise 20 yaşından önce görülür. %5 hastada ise, 30 yaşından sonra hastalık belirtileri ortaya çıkabilir (35). AAA'nın çocuklarda ortalama başlangıç yaşı 5 yaştır ve genelde klinik bulgular ne kadar geç başlarsa, hastalığın o kadar iyi seyirli olduğu düşünülmektedir (13,47-49).

Ailevi Akdeniz Ateşinin kliniği ateşli ve ağrılı ataklarla karakterizedir. 38.5-40°C arasında seyreden yüksek ateşe, periton, plevra ya da sinovyum gibi seröz membranlarda oluşan inflamasyonun neden olduğu ağrı eşlik etmektedir (50). Ataklara neden olan inflamasyonu başlatan spesifik tetikleyiciler kesin olarak bilinmemekle beraber, menstrasyon, emosyonel stres, yağdan zengin diyet ve egzersizin tetikleyici olduğu düşünülmektedir (20,22).

AAA'da ataklar genellikle ani başlangıçlı ve kısa süreli olup (6-96 saat), tedavi edilmeden kendiliğinden iyileşir. Atak süresince yüksek ateş ve şiddetli ağrılar görülen hastalar, ataklar arasında genellikle asemptomatiktir (3,31). Atak sıklığı haftada birden, 3-4 ayda bire veya yılda bire kadar değişkenlik gösterebilir, aynı hastada atakların sıklığı ve şiddeti de değişebilir. Genellikle atak sıklığı yaşla birlikte giderek azalır (19).

Hastalığın iki fenotipi tanımlanmıştır. Tipik AAA klinik özellikleri olan ve genetik ile doğrulanan hastalar fenotip 1, daha önce tipik AAA atakları olmadan amiloidoz gelişen hastalar fenotip 2 olarak adlandırılmaktadır (3,12,51). Bazı kaynaklarda, MEFV geninde 2 mutasyon taşımasına rağmen klinik bulguların olmadığı sağlıklı kişiler ise, fenotip 3 olarak tanımlanmaktadır (52).

Hastalığın klinik bulguları yaygın ve yaygın olmayan bulgular olarak, iki başlık altında incelenmektedir (Şekil 8).

E.1. Yaygın Bulgular

Ateş : AAA' nın en önemli bulgusu olan ateş, hemen hemen her atakta görülebilir. Hastaların %96'sında 38.5-40°C ye yükselen ateş pikleri görülür, hafif ataklarda ise ateşin derecesi düşük olabilir. Vakaların %20-30'unda birkaç saat süren üşüme-

titreme ve ardından ateş yükselmesi şeklinde prodrom evresi görülebilir. Ateş genellikle 12 saat ile 3 gün arasında devam eder. Nadiren ateş tek klinik bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Kolşisin tedavisi alan hastalarda ataklarda ateş gözlenmeyebilir (3,20,52,53).

Karın ağrısı : AAA'lı hastaların %95'inde karın ağrısı görülür. Peritoneal inflamasyonun neden olduğu karın ağrısı, yaygın veya lokalize olabilir. Ağrının şiddeti hafif şişkinlik hissinden, ağır peritonit semptomlarına kadar değişkenlik gösterebilir ve nefes alma ile artar. Hastanın muayenesinde batında hassasiyet, rebound, karın kaslarında rijidite ve distansiyon sık rastlanan bulgulardır. Karın ağrısı genellikle ateşten birkaç saat önce başlar ve ateş normale döndükten 1-2 gün sonrasına kadar devam eder (18,20).

Karın ağrısı, klinikte sıklıkla akut batın tablosu ile karışabilmekte, bu nedenle hastaların ortalama %30-40'ında AAA tanısı atlanmakta ve apendektomi veya kolesistektomi uygulanmaktadır. Bazı hastalarda atak sırasında konstipasyon veya diyare şikayetleri görülebilir. Konstipasyon, peritondaki inflamasyon nedeniyle barsak peristaltizminin yavaşlamasına bağlıdır. Hastaların yarısında atak döneminde gaitada gizli kan pozitif bulunabilir (13,31).

Eklem ağrısı : Ateş ve karın ağrısından sonra AAA'nın en sık görülen üçüncü klinik bulgusudur. Eklem ağrısı, ateş ve karın ağrısı olmadan da görülebilir (13). Görülme sıklığı, etnik gruplara göre değişmekle beraber, %25-75 arasında bildirilmektedir. Türk hastalarda eklem tutulumu %45-50 olarak saptanmıştır. Eklem ağrısı aniden ya da minör travma veya uzun süreli yürüyüş sonrası ortaya çıkabilir (54-57). Eklem tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda ise artralji şeklinde görülebilir. Artrit insidansının Türkler, Araplar ve Ermenilerde, Yahudilere göre anlamlı derecede az olduğu rapor edilmiştir (13,31).

Artrit genellikle monoartiküler veya oligoartiküler ve asimetriktir. Genellikle kalça, diz, ayak bileği ve el bileği gibi büyük eklemler etkilenmekte olup, ayak bileği ve diz en sık tutulan eklemlerdir (22,53). Ayrıca omuz, tempromandibular veya sternoklavikular eklemler de etkilenebilir. Artriti olan hastalarda steril, nötrofillerin yoğun olduğu sinovyal sıvı artışı vardır, ancak eklemde şişlik ve ısı artışı

olmayabilir. Bu ataklar genellikle 2-3 gün veya bir-iki hafta içinde kendiliğinden ve sekel bırakmadan düzelir. Kural olarak tam iyileşme olmasına rağmen nadiren de olsa eklemlerde hasar görülebilir (13,58,59).

AAA olan hastaların %5'inde, sıklıkla diz ve kalça ekleminde, bir aydan uzun süren uzamış artrit bulguları görülebilir. Uzamış artrit klasik ortaya çıkış şekli kronik monoartritir. Çoğu hastada tam iyileşme görülür, ancak bazı hastalarda özellikle kalçada, fonksiyon kaybına yol açabilen destrüktif artrit gelişebilir (57,60).

AAA'nın nadir (%0.4) eklem tutulumlarından birisi de sakroiliak eklemlerin tutulduğu seronegatif spondiloartropati tablosudur. Bu olguların çoğunda HLA-B27 negatif bulunmakla birlikte, bir kısmında pozitif olabilir. Spondiloartropati kolşisin tedavisine yanıt vermez, ancak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar tedavide yararlıdır (13,19,20,61,62).

Göğüs ağrısı : AAA'nın diğer bir bulgusu plörezi nedeni ile gelişen göğüs ağrısıdır. Atak süresince plevral ağrı, tek başına veya batın ve eklem bulgularıyla birlikte olabilir. AAA'lı hastalarda göğüs ağrısının sıklığı, etnik gruplara göre değişmekle birlikte %25-80 arasında bildirilmektedir (20,53,54). Ülkemizde 2005 yılında çok merkezli yapılan bir çalışmada bu oran %31 olarak saptanmıştır (4). Plörezi genellikle tek taraflı göğüs ağrısına neden olur ve solunumun ağrıyı etkilemesi nedeni ile yüzeysel solunum meydana gelir, etkilenen tarafta solunum sesleri azalır. Plevral inflamasyon ani başlangıçlıdır ve hızla rezolusyona uğrar. Akciğer grafisinde bazen, kostofrenik sinüste geçici efüzyon veya ateletazi saptanabilir (22,57,63).

Bazı AAA'lı hastalarda göğüs ağrısının nedeni perikardit olup, hastaların %0.5'inde görüldüğü bildirilmiştir. Perikardit ataklarında, retrosternal ağrı, elektrokardiyografide (EKG) ST elevasyonu, ekokardiyografide (EKO) perikardiyal efüzyona ait bulgular saptanabilir (20,57,63,64).

Cilt bulguları : AAA'nın en karakteristik cilt lezyonu "erizipel benzeri" eritemdir, erizipel veya selülit ile benzerlik gösterir ve sıklıkla ateş, bazen de artralji eşlik edebilir. Cilt lezyonlarının görülme sıklığı %7-40 olarak bildirilmektedir (20,65). Sıklıkla alt ekstremitelerde görülen lezyonlar, sıcak, ağrılı, şiş, keskin sınırlı olup, 10-35 cm² büyüklüğündedir. Bu lezyonlar özellikle diz çevresinde ve ayak sırtında

görülür, sıklıkla tek taraflıdır. Cilt bulguları 1-3 gün içinde kendiliğinden düzelir (7,20,53,57,65).

E.2. Yaygın Olmayan Bulgular

Kas bulguları : AAA'lı hastaların atak süresince sıklıkla alt ekstremitelerde miyalji şikayetleri olabilir. Kas ağrıları; egzersiz, uzun süre ayakta kalma veya akşamları yorgunlukla ortaya çıkan, şiddetli olmayan, maksimum 2 günde istirahat veya nonsteroid antiinflatuvar (NSAİ) ilaçlarla düzelen ağrılardır (16,22). Hastaların yaklaşık %20'sinde görülen kas ağrıları, özellikle baldır ve kalça üzerinde lokalizedir. Kas ağrılarına, ateş eşlik etmez ve genellikle hasta dinlenmekle rahatlar (31,66).

Vaskülit : AAA ile birlikteliği olan önemli bir hastalık grubu vaskülitlerdir. Poliarteritis nodosa (PAN) ve Henoch-schönlein purpurası (HSP) AAA'lı hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (22).

HSP, AAA'lı hastalarda en sık görülen vaskülitir ve hastaların %5-7 sinde görülür (13,67). AAA'lı hastalarda HSP'nin tipik klinik bulguları görülmekte, ancak klinik seyir daha ağır olmakta ve hastalar steroid ile tedavi edilmektedir. HSP ile birlikteliği olan AAA'lı çocuk hastaların %70'inde gastrointestinal tutulum mevcuttur. AAA'lı hastalarda, tipik yayımlı palpable purpura, gastrointestinal kanama ve glomerulonefrit saptandığında HSP yönünden dikkatli olunmalı, tanı deri biyopsisi ile doğrulanmalıdır (31,67).

Hastaların %1'inde PAN'ın eşlik ettiği bildirilmiştir. PAN ve AAA' nın birlikte görüldüğü hastaların yaşı, yalnızca PAN tanısı alanlardan daha küçüktür ve bu hastaların bir kısmında izole PAN için nadir bir bulgu olan perirenal hematomun görüldüğü bildirilmektedir. AAA ve PAN'ın birlikte bulunduğu hastalarda en sık görülen mutasyonlar M694V ve M680I mutasyonlarıdır. Çocukluk ve gençlik çağında ortaya çıkan PAN'da, AAA mutlaka sorgulanmalıdır (68-70).

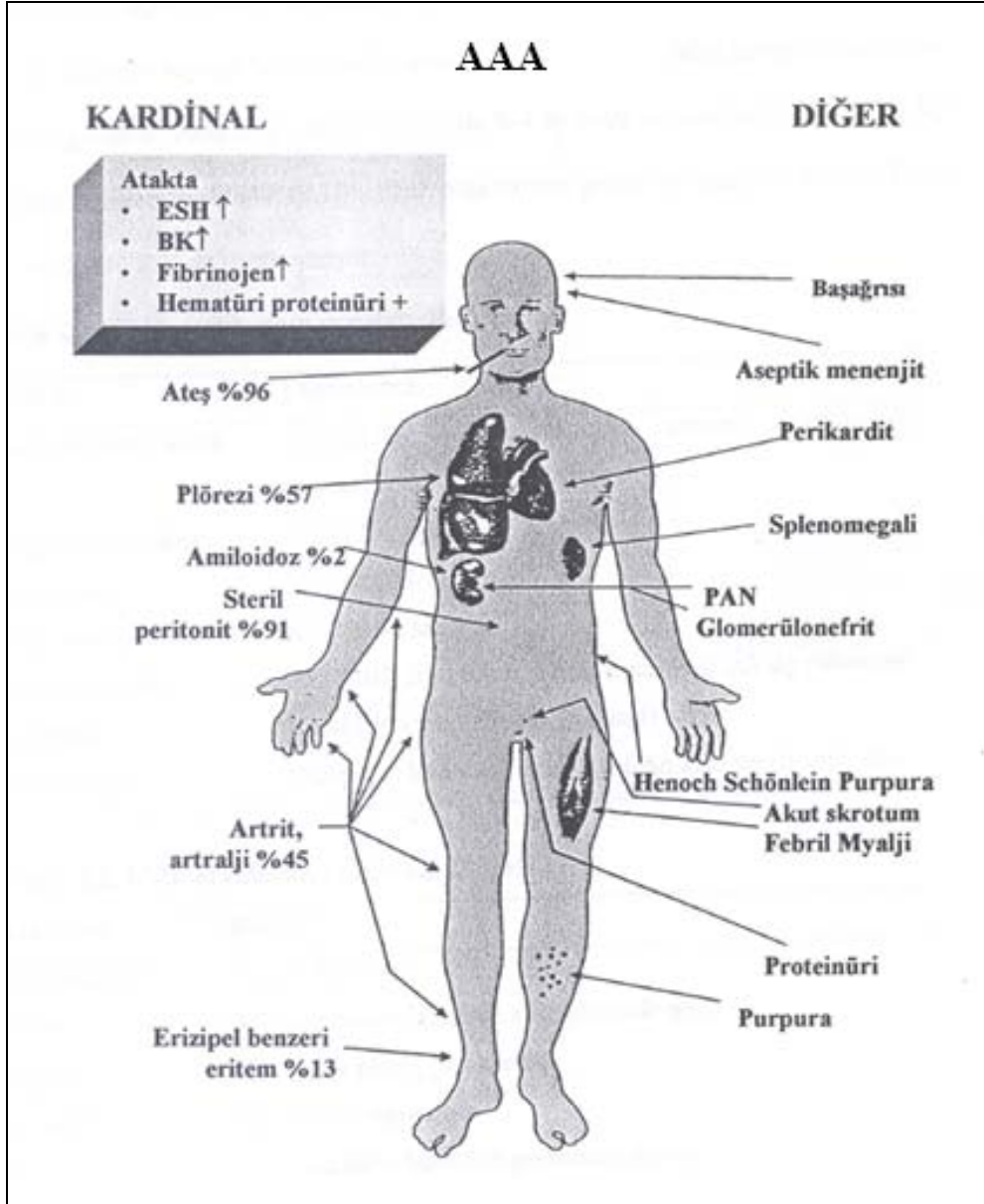
AAA'da saptanan bir diğer vaskülit, uzamış febril miyaljidir (UFM) (66). İlk kez 1994 yılında Langevitz tarafından bildirilmiştir. UFM, genellikle alt ekstremitelerde şiddetli kas ağrısı, hassasiyet ve bilateral tutulum ile karakterizedir

(31). Uzamış febril miyaljiye, hafif ateş, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (100 mm/saat), lökositoz ve hiperglobulinemi eşlik edebilir. Ayrıca yüksek ateş, karın ağrısı, diyare, artrit veya artralji ve Henoch-Schönlein’i taklit eden geçici vaskülitik döküntü görülebilir. Kas enzimlerinde, elektromiyografide (EMG) ve kas biyopsisinde anormal bulgu saptanmaz (67,71). Semptomlar 6-8 haftaya kadar uzayabilir ve düzelmesi için yüksek doz prednison (1mg/kg/gün) tedavisi uygulanır. UFM’de kolşisin ve NSAİ ilaçlarla tedaviye yanıt alınmaz. Streptokokun bu durumu tetikleyen ajanlardan biri olduğu bildirilmektedir. Uzamış febril miyaljinin, kolşisine bağlı miyopatiden ayırt edilmesi gereklidir (57).

Skrotal tutulum : AAA’da akut skrotal inflamasyon az sıklıkta görülür, prepubertal dönemde erkeklerde ilk bulgu olabilir (22). Tunika vaginalisin inflamasyonunun sebep olduğu, genellikle tek taraflı, şişlik ve kızarıklıkla seyreden bir klinik tablodur. 20 yaşından sonra nadiren görülür. Anatomik bir sekel bırakmadan 12-24 saat sonra kendiliğinden geçer. Akut skrotum tek başına veya karın ağrısı ile birlikte olabilir, konservatif tedavi yeterlidir (16,72,73). Tekrarlayan skrotal ataklar ile hidrosel, adezyon ve kan damarlarında strangülasyon ile nekroz gelişip, orşiektomiye giden vakalar bildirilmiştir. Testis torsiyonu şüphesi olan vakalarda, radyonüklid sintigrafide hiperperfüzyon saptanması bu olasılığı uzaklaştırır, böylece gereksiz cerrahi girişim önlenmiş olur (7,22).

Nörolojik tutulum : AAA’lı hastalarda baş ağrısı ataklara eşlik edebilir. Az sayıda vakada meninks irritasyonu ve buna eşlik eden, beyin omurilik sıvısında (BOS) protein ve hücre artışı bildirilmiştir. Hastalığın gidişi sırasında tekrarlayan aseptik menenjit atakları da görülebilir. Ayrıca febril konvülsiyon ve elektroensefalografide (EEG) anormallik saptanan olgular bildirilmiştir (13,16,74).

Splenomegali : AAA’lı hastaların %10-60’ında splenomegali görülebilir. Dalak kosta kenarının yaklaşık olarak 5 cm altında palpe edilir. Birçok vakada dalaktaki büyüme, inflamasyon süresince olan reaktif büyümedir. Nadir olarak amiloid birikimine bağlı büyüme görülebilir (14,67).



Şekil 8. AAA’da görülen belirti ve bulgular (akut skrotum dışındaki tüm belirti ve bulguların sıklığı cinsiyet ayrımı yapılmadan hesaplanmıştır) (22).

F. LABORATUVAR BULGULARI

AAA’ya özgün tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Alevlenme ve remisyonla seyreden AAA’da, atak sırasında, lökositoz, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen ve eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış görülmekte olup, tüm bu testler atak aralarındaki asemptomatik dönemde normale dönmektedir (18,20,26,75,76). Ayrıca atak süresince, IL-1, IL-6, IL-8 ve tümör

nekrozis faktör (TNF) gibi inflamasyon mediatörlerinde de artış olmaktadır (20,27,76). Kronik subklinik inflamasyon hastaların %30'unda görülmekte ve kliniğin sessiz olduğu bu süreçte CRP ve SAA değerlerinde yükseklik saptanmaktadır (18). Ülkemizde serum amiloid A ile ilgili olarak, asemptomatik Türk AAA hastalarında ve onların sağlıklı birinci derece akrabalarında yapılan çalışmalarda, SAA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Böylece SAA'nın subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (3,32,73).

AAA'da idrar analizi genellikle normaldir, atak sırasında geçici albüminüri ve mikroskobik hematüri görülebilir. Persistan hematüri durumunda IgA nefropatisi, persistan proteinüri durumunda amiloidoz akla gelmelidir (22).

G. TANI

Hastalığın tanısı temelde, klinik bulgulara, aile hikayesine, kolşisin tedavisine cevaba ve etnik kökene dayandırılarak konmaktadır (21). Vakaların çoğunda klinik tablo tipiktir ve tanı kolaydır. Ancak atipik bulguların varlığında, geç başlangıçlı olanlarda, aile öyküsü yokluğunda ve bu hastalığın nadir görüldüğü toplumlarda AAA tanısı koymak oldukça güçtür (21,24,77). Tipik klinik özellikleri olan ve uygun etnik kökeni olan hastalara genetik doğrulama yapılmaksızın tanı konabilir (3,54). Genetik testler tipik AAA hastalarının %60'ını doğrulamaktadır. Genetik testlerdeki bu düşük performansın sebebinin, rutinde bakılan mutasyonların sadece en sık görülen mutasyonlar olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (78).

Tanı için değişik kriterler geliştirilmiş olup günümüzde en sık 1997 yılında tanımlanan Tel-Hashomer kriterleri kullanılmaktadır (19,79) (Tablo2). Tel-Hashomer kriterlerinin yanısıra kullanılan bir başka kriter de 1998'de Avi Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen yeni kriterlerdir (54) (Tablo 3,4).

Tablo 2. AAA’da Tel-Hashomer tanı kriterleri (7,26).

Majör kriterler	Minör kriterler
1. Peritonit, sinovit veya plörit ile beraber ateş epizodları	1. Rekürren ateş epizodları
2. Predispoze hastalık olmadan amiloidoz tip AA olması	2. Erizipel benzeri eritem
3. Kolşisin tedavisine iyi cevap	3. 1. Derece akrabada AAA olması

Kesin tanı: 2 major veya 1 major + 2 minör kriter olması

Olası tanı: : 1 major ve 1 minör kriter olması

Tablo 3. Livneh tanı kriterleri (54).

Majör kriterler	Minör kriterler
Tipik ataklar*	İnkomplet ataklar **
1. Peritonit (yaygın)	1. Göğüs ağrısı
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit	2. Eklem tutulumu
3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	3. Egzersizle bacak ağrısı
4. Tek başına ateş	

* **Tipik atak** : ≥ 3 kez tekrarlayan aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması, ateşin 38°C ve üzerinde olması

** **Inkomplet atak** :

- 1) Normal veya 38 C den düşük ateş
- 2) Klasik nöbetlerden daha uzun veya daha kısa nöbetler (6 saat-1 hafta)
- 3) Abdominal ataklar esnasında peritonit bulgularının olmaması
- 4) Lokalize abdominal ataklar
- 5) Spesifik eklemlerin dışındaki eklemlerin tutulumu.

Tablo 4. Livneh destekleyici tanı kriterleri (54).

Destekleyici Ölçütler	
1. Ailede AAA öyküsü	7. Lökosit, ESH, fibrinojen, serum
2. Uygun etnik köken	amiloid düzeylerinin 1 veya daha
3. 20 yaştan önce başlangıç	fazlasında anormal sonuç
4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak	8. Aralıklı hematüri/proteinüri
5. Kendiliğinden geçmesi	9. Apendektomi veya tanısal laparotomi öyküsü
6. Ataklar arası asemptomatik dönem	10. Ailede akraba evliliği olması

Kesin tanı: 1 veya daha fazla majör kriter veya
2 veya daha fazla minör kriter veya
1 minör + 5 veya daha fazla destekleyici ölçüt veya
1 minör + destekleyici ölçütlerden ilk 4 tanesinin varlığı.

Klinik olarak kesin Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastaların, sadece %41-76'sında genetik olarak homozigot veya birleşik heterozigot MEFV mutasyonu saptanabilir, diğerleri ise heterozigot (-/+) veya mutasyon (-/-) dir. Bu durum AAA'da hala bilinmeyen mutasyonların olduğunu veya AAA'dan sorumlu ikinci bir genin olduğunu düşündürmektedir (22). Klinik tanı kesin ise, genetik tanı ne olursa olsun, tanı değişmemekte ve tedaviye devam edilmektedir (67,80). Genetik tanı özellikle klinik tanının şüpheli olduğu atipik vakalarda, tanıyı doğrulamak için önemlidir ve şüpheli klinik tanıda mutasyon (+/+) saptanırsa tanı kesinleşir, tedavi başlanır. Aile taramalarında asemptomatik bireylerde 2 mutasyon saptanması, düşük penetrasyonlu bir mutasyonu veya preklinal safhada olan hastayı işaret eder (81) (Tablo 5).

Bazı araştırmacılar klinik olmasa da, kötü prognozu gösteren homozigot M694V mutasyonlu hastaların tedavi edilmesini önermektedir (7). MEFV geninde saptanan hiçbir mutasyon tek başına tanı koydurucu bir kriter değildir (26).

Tablo 5. AAA’da genetik tanıya yaklaşım (7).

Klinik teşhis	Genetik geçiş	Final teşhis	Tedavi kararı
Kesin AAA	+/+, +/-, -/-	Kesin AAA	Kolşisin
Şüpheli AAA	+/+	Kesin AAA	Kolşisin
	+/-, -/-	Şüpheli AAA	Takip veya terapötik çalışma
AAA (-)	+/+	Preklinik veya düşük penetrans	Klinik ve proteinüri takibi
	+/-, -/-	Taşıyıcı, AAA (-)	Tedavi ve takip yok

G.1. Hastalığın Klinik Ağırlık Skorlaması

AAA hastalarında hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla aşağıdaki kriterler ve puanlama sistemi Pras ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (82). Bu skorlama sisteminde; hastalığın başlangıç yaşı, aylık atak sayısı, artritin akut ya da uzamış olması, erizipel benzeri eritemin olup olmadığı, amiloidoz gelişip gelişmediği ve kullandığı kolşisin dozuna göre hastalara belirli puanlar verilmekte ve bu puanlamaya göre hastalık hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılmaktadır (19,40,83) (Tablo 6).

G.2. Ayırıcı Tanı

AAA, periyodik ateş sendromları arasında yer almaktadır ve ayırıcı tanıda PAS içinde yer alan diğer hastalıklarda düşünülmelidir. PAS, tekrarlayan ateş atakları ile serozal, sinovyal yüzey ve deride lokalize inflamasyonun olduğu genetik hastalıklardır (55). Periyodik ateş sendromları arasında AAA dışında hiperimmunoglobulin D sendromu (HIDS), tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), Muckle-Wells sendromu (MWS), ailesel soğuk ürtikeri (FCU), periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati sendromu (PFAPA) yer almaktadır (84).

Tablo 6. Pras ve arkadaşlarının hastalık ağırlık skorlaması (82).

PARAMETRELER	ÖZELLİK	PUAN
Başlama yaşı (yıl)	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
Aylık atak sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artrit	Akut	2
	Uzamış	3
Erizipel benzeri eritem		2
Amiloidoz		3
Kolşisin dozu (mg/gün)	1	1
	1.5	2
	2	3
	>2	4

Skorlama: Hafif hastalık: 2-5 puan

Orta ağırlıkta hastalık: 6-10 puan

Ağır hastalık: >10 puan

H. AMİLOİDOZ

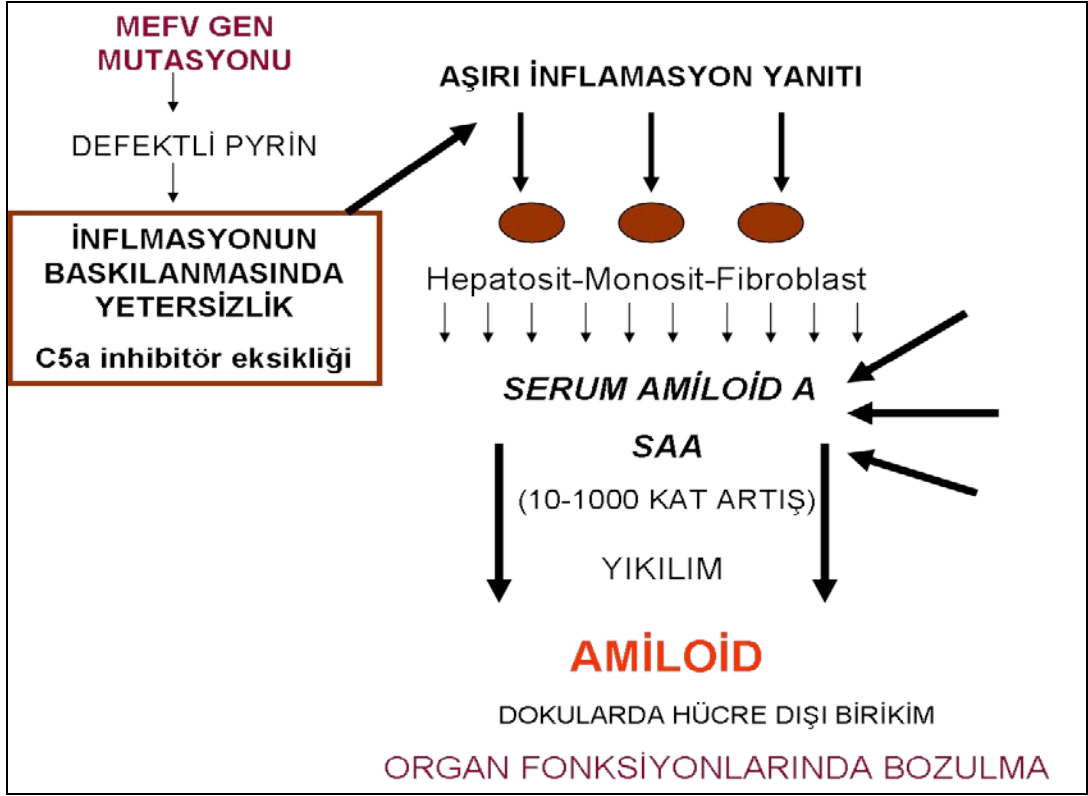
AAA'nın en önemli ve prognozunu belirleyen komplikasyonu olan amiloidoz, akut faz reaktanı olan serum amiloid A'nın (sekonder amiloidoz) progresif olarak dokularda birikmesi sonucu gelişir. Amiloidoz gelişimi inflamatuvar atakların sıklığı veya şiddeti ile doğrudan ilişkili değildir (34). Amiloidoz öncüsü olan serum amiloid A üretimini, başta TNF α olmak üzere, inflamatuvar sitokinler olan IL-1 ve IL-6'nın indüklediği gösterilmiştir (85). Bu nedenle yüksek IL-6 üretimi, SAA gen ekspresyonunu artırarak AAA hastalarında amiloid gelişimine katkıda bulunur. Serum amiloid A proteini, 11. kromozomdaki 3 genle kodlanan, hepatosit, monosit ve fibroblastlarda sentezlenen, 104 aminoasitten oluşan bir akut faz proteinidir. SAA, inflamasyon durumlarında serumda kısa sürede 100-1000 kat kadar artar. Fazla miktarda oluşan SAA'nın parçalanması ile, 76

aminoasitlik “aminoterminal insoluble amiloid A proteini” ekstraselüler ortamda ve organlarda birikerek, fonksiyon bozukluğuna neden olur (83,86) (Şekil 9).

Tedavi edilmeyen hastaların 1/2-1/3’ünde renal amiloidoz gelişmektedir (87). Renal amiloidozun gelişimi, prelinik, proteinürik, nefrotik ve üremik evreleri içerir. Prelinik evrenin başlangıcı ve süresi bilinmemektedir, amiloidozun AAA’ nın periyodik ataklarının başlamasından sonraki 2 ay ile 14 yıl arasında geliştiği bildirilmektedir. Proteinüri görülmesi ile terminal böbrek yetmezliği gelişmesi arasındaki süre 2-13 yıldır (11). Yapılan çalışmalarda heredite, etnik farklılık ve çevresel faktörler amiloidoz gelişimi açısından risk faktörleri olarak sayılmaktadır. Amiloidoz gelişme riskinin; Askenazi olmayan Yahudilerde (%80) ve Türklerde (%60) daha yüksek, Askenazi Yahudilerinde ve Araplarda daha düşük olduğu, ailesinde amiloidoz öyküsü olanlarda, olmayanlara göre 6 kat daha fazla olduğu, Ermenistanda yaşayan Ermenilerde, Amerikada yaşayan Ermenilerden daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca SAA1 α/α genotipine sahip AAA’lı hastalarda amiloidoz gelişiminin, 7 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (3,18,88,89). Bakkaloğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, SAA1 α/α genotipine sahip Türk AAA hastalarında amiloidoz gelişiminin daha fazla olduğu bildirilmiştir (90,91).

AA tipi sekonder amiloidoz böbrekleri, gastrointestinal sistemi, adrenal bezleri ve dalağı etkilemektedir. Renal tutulumun ilk laboratuvar bulgusu genellikle proteinüridir ve sonunda son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Kolşisin ile tedavi amiloidoz insidansını anlamlı ölçüde azaltır, proteinüri ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimi arasındaki süreyi uzatır. Amiloidoz, AAA ataklarının seyrek ve hafif olduğu hastalarda ve hatta asemptomatik hastalarda da gelişebilmektedir (65,92).

Amiloidozun kesin tanısı tutulan organ ya da dokudan alınan biyopsi ile konulabilir. Amiloidoz tip AA için, Kongo kırmızısı ile boyanan dokunun, polarize ışık altında elma yeşili çift kırıcılık göstermesi spesifiktir. Tanıda doğruluk oranı, böbrek ve karaciğer biyopsisinde %80-100, submukozayı içeren rektal biyopside %70-80, kemik iliği biyopsisinde %60, karın yağı biyopsisinde %40 ve gingiva biyopsisinde %19 olarak bildirilmektedir (22,93).

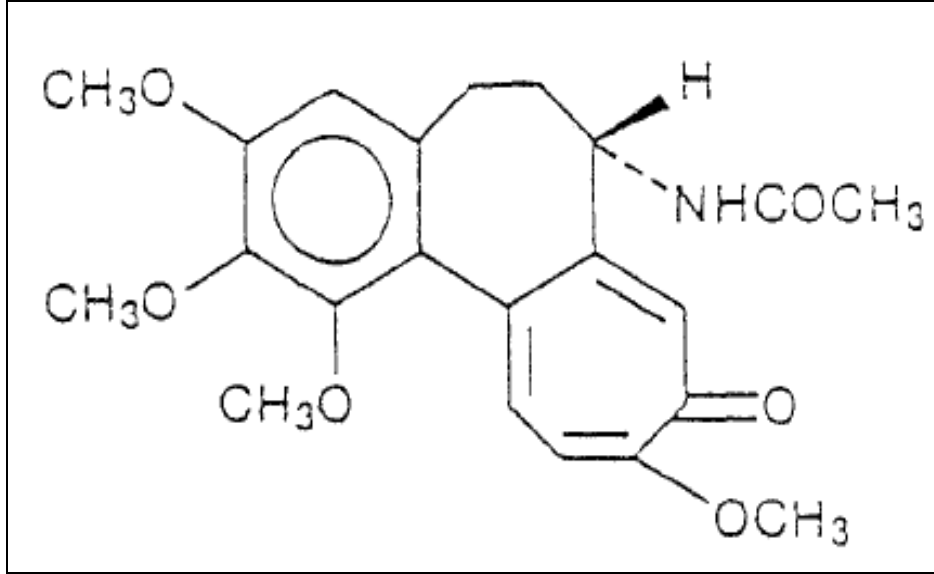


Şekil 9. Dokularda amiloidoz gelişimi (94).

I. TEDAVİ

AAA hastalığının tedavisinde kullanılan tek etkili ilaç, bitkisel bir alkaloid olan ve yağda eriyebilen kolşisin (19) (Şekil 10). Kolşisin, Karadenizin doğu kıyısında eski adı Colchis olan bölgede yetişen çiğdem (*Colchicum autumnale*) tohumlarından elde edilir (61). Etki mekanizması halen net olarak bilinmemekle birlikte, kolşisinin intraselüler mikrotübüller ile etkileşime girerek, intraselüler granül transportunu ve mediatör sekresyonunu etkilediği düşünülmektedir (88,95). Ayrıca polimorf nüveli lökositlerde sitokin üretimini denetler ve inflamasyon bölgesine ekstrasvazasyon ve migrasyonu sağlayan adezyon moleküllerinin (e-selektin, alfa-selektin) ekspresyonunu azaltır. Lökosit kemotaksisini, ekstraselüler boşluğa kollajen transportunu, mitoz için gerekli olan intraselüler fibriler yapıların yerleşimini ve motilitesini engeller (3,88). Kolşisin atak sırasında, artan kemotaktik aktiviteyi inhibe ederek, nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçünü engellemekte ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe ederek nötrofil-endotel hücresi etkileşimini azaltmaktadır (96). Kolşisin başlıca ileumdan absorbe olur ve oral

alımından 30 dk-2 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır, enterohepatik sirkülasyon nedeniyle 6. saatte ikinci piki oluşur. Büyük kısmı vücuttan safra yolu ile atılır, %20-30 kadarı ise idrarla atılmaktadır (7).



Şekil 10. Kolşisinin kimyasal yapısı (61).

İlk kez 1972 yılında AAA tedavisinde günlük kolşisin kullanımı önerilmiştir. Günlük kolşisin kullanımı AAA hastalarının %90'ında etkilidir (78). AAA atakları 0.02-0.03 mg/kg/gün (maksimum: 2 mg/gün) profilaktik kolşisin kullanımı ile önlenabilir. Günde bir veya ikiye bölünmüş dozda kullanılabilir. Kolşisin tedavisi akut atak sıklığını azaltmakta, amiloidoz gelişimini engellemekte ve amiloidoz gelişmiş hastalarda da kısmi regresyon sağlamaktadır (20,37,65,69,87). Kolşisin, hastaların %65'inde tam remisyon, %30'unda kısmi remisyon sağlamakta, kalan %5'inde ise cevap alınamamaktadır (3,20,67,97). Kolşisin sadece atak sırasında kullanılırsa ya da atak sırasında dozu arttırılırsa etkili değildir, antiinflamatuvar etkisi sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. AAA olan hastalarda kolşisinin tüm yaşam boyunca kullanılması zorunludur, tedaviye ara verildiğinde ataklar yeniden başlamaktadır (13). Zemer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kolşisin tedavisinin AAA ataklarını ve amiloidoz gelişimini engellediği gösterilmiştir (3).

Kolşisinin tedavi dozu, 5 yaş altındaki çocuklarda 0.5 mg/gün, 5-10 yaş arası çocuklarda 1mg/gün, 10 yaş üstü çocuklarda ise 1.5mg/gün olarak önerilmektedir

(97). Standart doz uygulaması ile cevap alınamayan hastalarda, kolşisin günlük 0.25 mg artışlarla en fazla 2 mg/gün dozunda verilebilir (20,87,95,97). Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır (78,95). Amiloidoz gelişiminin engellenmesi için gerekli minimal günlük kolşisin dozu 1mg'dır (11).

Kolşisinin; diyare, pansitopeni, miyopati, karaciğer hasarı, sperm fonksiyon bozukluğu ve daha az sıklıkla döküntü gibi yan etkileri görülebilir. Bu yan etkiler doz azaltılınca veya ilaç kesilince düzelir (59). Kolşisin kullanan AAA'lı bir hastada ishalin ortaya çıktığı durumlarda günlük doz azaltılır, ishal geçtikten sonra doz tekrar arttırılır (13). Kolşisin myopatisi böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda görülebilir. Bu hastalarda kas enzimleri yükselir, EMG'de miyopatik patern ve anormal spontan aktivite vardır. Kas biyopsisinde lizozomal agregasyon ve otofajik vakuoller bulunur. Myopati geri dönüşümlüdür ve kolşisin kesildikten 4-6 saat sonra düzelir (49).

Kolşisine dirençli vakalarda talidomid, interferon, anti-TNF faktör ve anakinra gibi çeşitli tedavi seçenekleri önerilmiş, ancak bu tedavi seçeneklerinin hiçbirinde amiloidoz gelişimini önleme etkisi test edilmemiştir (98).

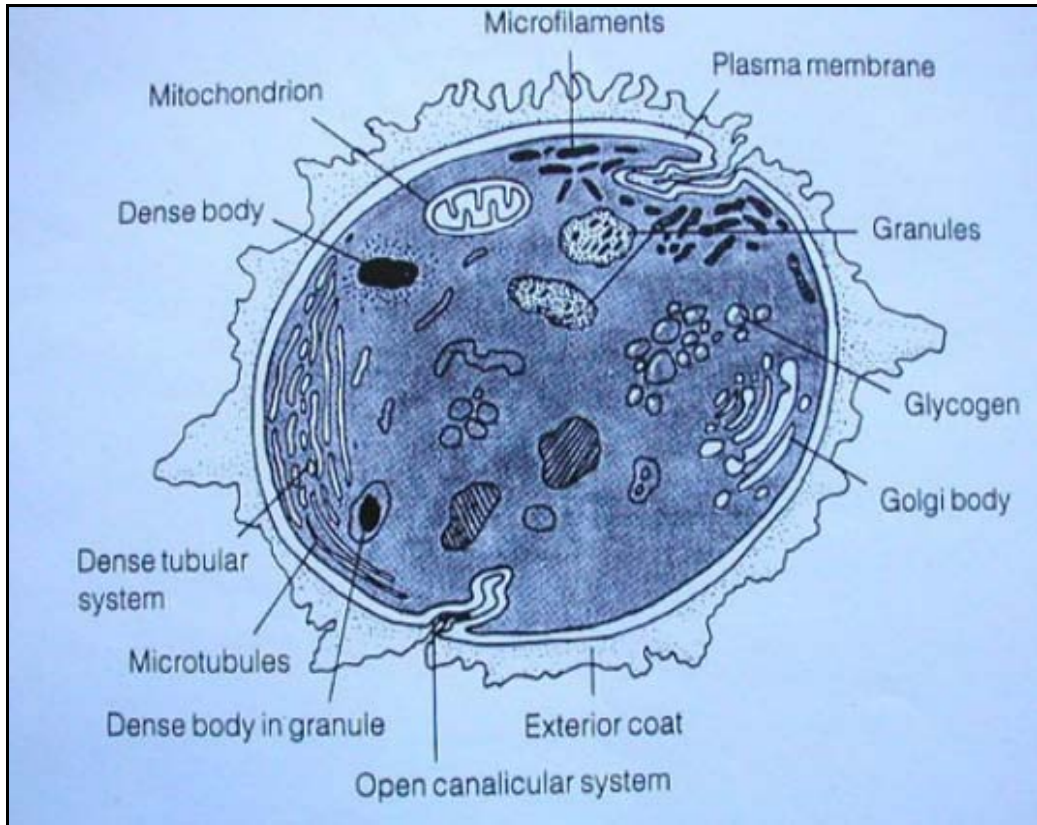
J. TROMBOSİTLER VE FONKSİYONLARI

Trombositler, kemik iliğinin en büyük hücreleri olan megakaryositlerden meydana gelen, ömürleri 10-14 gün olan, çekirdeksiz kan hücreleridir (99). Trombositlerin %85-90'ı kemik iliğinde, %10-15 kadarı akciğerlerde yapılır ve 1/3'ü dalakta depolanır, gri-mavi sitoplazmaları ve homojen dağılmış mor-kırmızı granülleri mevcuttur. Trombosit agregasyonundan sonra bu granüller hücrenin ortasında konsantre olurlar (100).

Trombositlerin çapları 1-3 mikrondur, üç mikrondan büyük çaplı trombositlere makrotrombosit adı verilir. Dolaşımda bulunan trombositlerin %3'ü normalden daha büyüktür. Trombositler istirahat ve aktif olmak üzere iki formda bulunur ve bulunduğu forma göre şekillerini değiştirebilirler (99,101).

Trombositler elektron mikroskobu ile incelendiğinde, düzgün konturlu yassı diskler şeklinde görünür ve dış kısmında glikokaliks tabakası, onun altında plazma membranı bulunur. Trombosit membranı, dış yüzey ilişkili kanaliküler sistem ve

dens tubuler sistemi bünyesinde barındırır. Dış yüzey ilişkili kanaliküler sistem glikoprotein IIb-IIIa gibi membran glikoproteinleri için rezervuar görevi görür. Trombositlerin membranları sialik asitten zengindir, bu da trombosit yüzeyine negatif elektrik yük kazandırmaktadır. Bu negatif elektrik, dolaşan trombositlerin birbirine bağlanmasını önler. Yüzeydeki sialik asit, nörominidaz gibi enzimlerin etkisiyle azaldığında, negatif yükte azalma nedeniyle aggregasyon başlar (100,102).

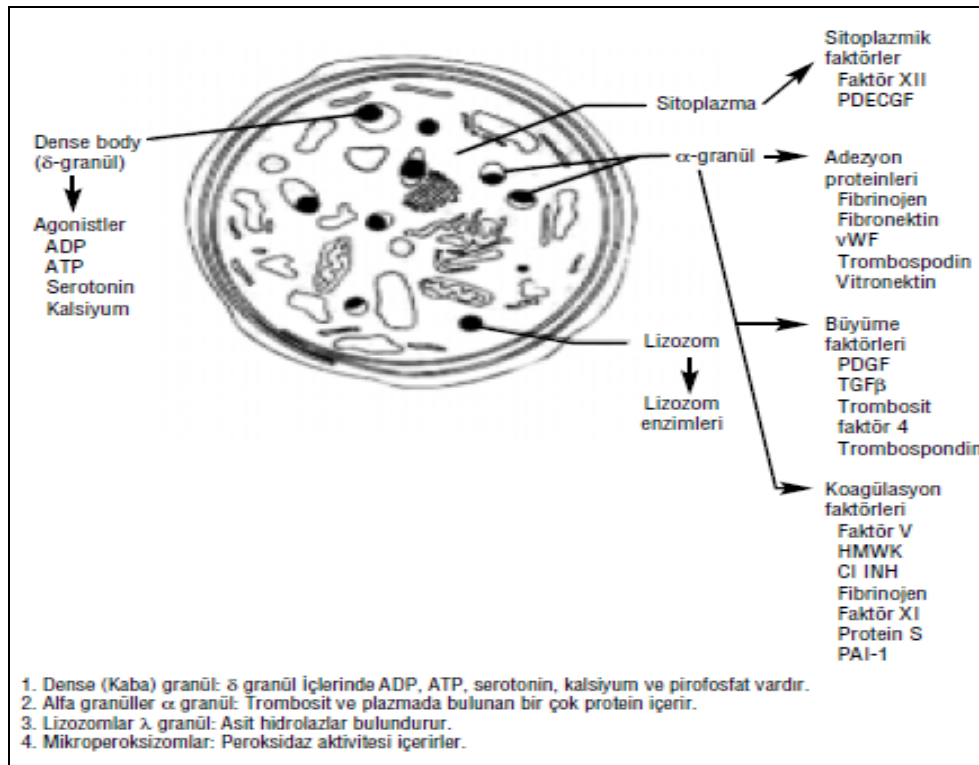


Şekil 11. Trombositin iç yapısı (103).

Trombosit hücre-iskelet yapısı başlıca aktin filamentinden oluşan membran iskeleti, sitoplazmik aktin ve mikrotubuler yapıdan oluşmaktadır (100). Hücre içinde mitokondri, golgi cihazı, glikojen tanecikleri ve vakuollerden oluşan sekretuar organeller ve granüller bulunur (100,102,104) (Şekil 11). Trombositler üç ayrı granül içerirler, bunlar alfa granüller, yoğun cisimcikler (dens body) ve lizozomlardır. Alfa granüllerde adezyon proteinleri, büyüme faktörleri ve koagülasyon faktörleri bulunmaktadır (Şekil 12) (102,104). Alfa granüllerin membranında trombosit zarında olduğu gibi glikoprotein IIb ve IIIa bulunur. Yoğun

cisimcikler adenin nükleotidlerinin depo havuzudur. Yoğun cisimciklerin membranları ise P-selektin ve granülofizin içerir (105). Trombosit lizozomları, asit hidrolazlar içeren 175-200 nm çapındaki granüllerdir. Trombositlerin fonksiyonlarının sürdürülmesinde trombositlerde bulunan granüller ve organeller önemli rol oynar (100).

Trombositlerden salınan P-selektin, trombositlerin lökositlerle etkileşimini sağlar. Trombositlerin fagositozu aktive etme, lizozom degranülasyonunu artırma ve naturel killer, nötrofil ve monositlerin sitotoksitesini güçlendirebilme yetenekleri mevcuttur (81).



Şekil 12. Trombosit içi granüllerin içerikleri (102).

J.1. Ortalama Trombosit Hacmi

Ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume) trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesidir (9,106). Trombosit hacim parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir. 1980'lerden beri, trombosit hacim parametreleri otomatik tam kan sayımı profilinde bulunmaktadır. OTH' nın normal değeri 4,5-8,5 fL (fentolitre)'dir (ortalama 6,5 fL) (107). İnfant ve çocuk yaş

grupları arasında OTH değerleri açısından anlamlı fark yoktur (108). Trombosit parametreleri kız ve erkeklerde sabittir, kızlarda menstürel siklusedan etkilenmez (10,107,108). Sağlıklı populasasyonda, “OTH ile trombosit sayısı arasında ters ilişki” bulunmaktadır (10,109).

Dolaşımdaki trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar açısından yaygın heterojenite göstermektedirler (110,111). Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler (111). Trombosit üretiminin arttığı hastalıklarda, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin perifere ani salınımına bağlı olarak anizositoz ve makrositoz görülebilir (10,101,112). Büyük trombositler, stres trombositleri olarak tanımlanmaktadır ve küçük trombositlere göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır (110,113).

Trombositler aktif hale geldiklerinde ortalama trombosit hacmi artarak, disk şeklinden şişkin küre haline gelirler (114). OTH’ nın artışı, trombopoetik uyarıya cevap olarak, megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir (110).

J.2. OTH’nın Ölçümü

OTH impedans veya optik metodlarla ölçülebilir, alt ve üst değerler impedans metoduna göre 8,0-13,0 fL, optik sisteme göre 7,4-11,2 fL olarak belirlenmiştir (115). Normal OTH değerleri antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında, 4,5-8,5 fL iken, Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) kullanıldığında bu değer 7-13 fL olarak ölçülmektedir (116). Trombosit şekli ve ultrastruktürü, antikoagülan olarak kullanılan EDTA’ya, ortam ısısına ve kullanılan metoda bağlı olarak değişir (10,116). Optik sistem kullanıldığında, EDTA ile ortalama trombosit hacmi 2 saat içinde %10 azalır (10,106,107). EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan kanda ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olur. İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, OTH ilk 2 saatte maksimum olmak üzere, 24 saat boyunca artar (116-118). En uygun antikoagülan 0,12mol/L trisodyum sitrat 4/1 (kan/sitrat) karışımıdır, fakat düşük konsantrasyonda da 9/1(kan/sitrat) kabul edilebilir (108). Antikoagülan olarak sitrat kullanıldığında ise, zamanla OTH değişmez (10).

Ortalama trombosit hacmi 37°C ısıda, 3 saatte %3 değişirken, oda ısısında OTH'da %20 artış olur (10). Thompson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 7 farklı antikoagulan ile oda sıcaklığında 8 saat saklanan kanda, trombosit hacmi stabilitesi çalışılmıştır. Sonuçta ortalama trombosit hacmi değerinin, en çok %15 asit sitrat dekstroz ve asit sitrat dekstroz/Na2EDTA antikoagulanları ile saklanan kanlarda stabil olarak kaldığı saptanmıştır (119). McShine ve arkadaşları sitratlı ve EDTA'lı antikoagulan kullanarak, trombosit sayımı ve OTH ölçümü arasındaki farkı araştırmışlar ve ortalama trombosit hacmini, sitratlı kan örneklerinde EDTA'lı örneklerle göre anlamlı olarak ($p < 0.01$) düşük bulmuşlardır (120).

K. TROMBOSİTLER VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

Çalışmalardan elde edilen kanıtlar, OTH'nın bazı kronik inflamatuvar hastalıklarda inflamasyon markırı olarak kullanılabileceğini, hastalık aktivitesinde ve antiinflamatuvar tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca dolaşımdaki küçük ya da büyük çaplı trombositlerin sistemik inflamasyonun şiddeti ile ilişkili olabileceği ve OTH'nın inflamasyonun şiddeti ile ters ilişki gösterebileceği ileri sürülmektedir. Bazı çalışmalarda AAA atağı, aktif inflamatuvar barsak hastalığı ve romatoid artrit gibi yüksek dereceli inflamatuvar hastalıklarda OTH'nın düştüğü bildirilmektedir (8).

Trombosit hacim parametrelerindeki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda tanısal açıdan yol gösterici olabilir (121). Büyük trombositler, daha aktif trombositler olup, ADP, kollajen, adrenalin gibi trombosit agregasyon agonistleriyle daha kolay çökerler, ayrıca araşidonik asit metabolitleri, serotonin ve ATP gibi protrombotik ve vasoaktif faktörleri daha çok üretirler ve daha dens granüllere sahiptirler (122). Thompson ve arkadaşları, OTH ile trombosit agregasyonu arasındaki ilişkiyi, trombositlerdeki ATP ve β tromboglobulin içeriği arasındaki pozitif korelasyonu ve uyarı sonrası ortalama trombosit hacminde artış ile birlikte ATP ve β tromboglobulin salınımının progressif olarak arttığını göstermişlerdir. Yani granül içeriği arttıkça trombosit hacmi de artmaktadır (123). Dolayısıyla,

ortalama trombosit hacminin tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir (106,124).

Fizyolojik ve bazı hastalık durumlarında, trombosit sayısı ve OTH arasında ters bir orantı olduğu gösterilmiştir. Trombosit hacminin korunması ile hemostazın sürdürülmesi sağlanmaktadır. Bu ters orantı özellikle inflamatuvar hastalıklarda gözlenmektedir. İnflamasyon trombopoezi indükler ve dolaşımdaki trombosit sayısı artar. Çeşitli hormonal ve immün ajanlar, trombopoetik hücrelerin maturasyonuna ve trombositlerin dolaşıma salınmasına etki etmektedir. Bunlar trombopoetin, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör, IL-1 ve IL-6'dır. İnflamasyon sürecinde çok miktarda, reaktivitesi artmış büyük boyutlu trombositler, inflamatuvar bölgelere göç eder ve burada harcanır, OTH düşer (8).

K.1. AAA'da Ortalama Trombosit Hacmi

Ailesel Akdeniz Ateşi, otoinflamatuvar bir hastalıktır, poliserözit ataklarına neden olan inflamasyon ile seyreder. AAA'nın, çocuk hastalarda OTH düşüklüğü ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu durumu açıklamak için, ataklarda klinik bulguların başlamasından hemen önce, büyük trombositlerin serözal inflamasyon alanlarına göç ettiği ve burada tüketildiği, OTH'nın düştüğü ileri sürülmektedir (8).

Literatürde çocuk ve erişkinde AAA'lı hastalarda inflamasyon ile OTH ilişkisini araştıran çok az sayıda çalışma vardır ve sonuçları çelişkilidir. AAA olan çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, atak sırasında ve atak aralarında trombosit sayısı ve OTH bakılmış, çalışmanın sonucunda atak sırasında AAA'lı hastaların trombosit sayısı sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek, ortalama trombosit hacmi ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Benzer şekilde AAA'lı erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada ise, hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre OTH'nın anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir (8).

K.2. Diğer İnflamatuvar Hastalıklarda OTH

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) : SLE, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, akciğerler, kalp, böbrekler, deri, seröz membranlar ve kan komponentlerini

etkileyebilen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, otoimmün sistemik bir hastalıktır (125). Otoimmün reaksiyonlar ve trombositler de dahil olmak üzere kandaki hücrelere karşı antifosfolipid antikorların artmış üretimi, trombosit aktivasyonuna katkıda bulunmakta, vazoaktif ve trombojenik ajanların salınımını arttırmakta ve SLE'deki aterogenezi hızlandırmaktadır. Trombosit glikoproteinlerinden IIb/IIIa, Ib/IX ve IV'e karşı oluşan antikorların SLE'li hastalardaki trombositopeni ile ilişkisi gösterilmiştir (8). Yapılan bir çalışmada, SLE'li hastalarda, hastalığın aktif döneminde OTH araştırılmış ve normalden düşük bulunmuştur (8).

İnflamatuvar Barsak Hastalığı : İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen kronik inflamatuvar hastalıklardandır. Klasik olarak ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı bu grupta yer alır (126). Hastalığın patogenezi genetik, çevresel, immunolojik ve enfeksiyöz etkenler suçlanmakla birlikte, yapılan çalışmalarda trombositlerin patogenezi rol oynadığı gösterilmiştir (127). Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında trombositoz ile birlikte küçük hacimli trombositlerin artışı görülmektedir (8). Trombosit sayısında meydana gelen artışın, hastalığın aktivitesi, sistemik tromboembolizme eğilimin artması ve Crohn hastalığında görülen intestinal mikroyinfarktlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, inflamatuvar barsak hastalığında, trombositler inflamatuvar mediatörleri ortama salarak, inflamasyon cevabını artırırlar (128).

Başar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hem ÜK hem de Crohn hastalığı grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre OTH değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuş ve her iki grupta da (Ülseratif kolit, Crohn) aktif hastalığı olanlarda OTH değerlerinin, inaktif hastalığı olanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. ÜK grubunda pankoliti olanlarda, daha kısa segment tutulumu olanlara göre daha düşük OTH değeri bulunmuştur (127). ÜK ve Crohn hastalığında OTH'nın akut faz reaktanları, beta tromboglobulin ve PF-4 ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (8,129). Sonuç olarak, OTH'nın inflamatuvar barsak hastalığında, faydalı bir aktivasyon markırı olduğu ileri sürülmüştür (128).

Juvenil İdiopatik Artrit (JİA) : Juvenil idiyopatik artrit, inflamasyon ile karakterize, birçok eklemi aynı anda tutabilen, mafsallarda hassasiyet, şişlik ve kıkırdakta

ilerleyici destrüksiyona neden olan kronik seyirli, etyolojisi bilinmeyen, otoimmün bir hastalıktır (130,131). JİA'da, trombositlerin inflamasyon alanlarında yığılması ve tüketiminin artması sonucu OTH'da düşme olduğu ileri sürülmektedir. Antiinflamatuvar ilaçlar ve anti-TNF-alfa ajanlar ile inflamasyonun baskılanması sonucu ise, OTH'da tam tersi bir değişim olduğu bildirilmektedir (8).

JİA ve diğer inflamatuvar hastalıkların hematopoez üzerinde farklı etkileri vardır. En iyi bilinen klinik prezentasyonlar anemi ve trombositozdur (132,133). Romatoid artrit ve ankilozan spondilitli erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, hastalığın aktivasyon dönemlerinde OTH'nın düştüğü ve trombosit sayısının arttığı gösterilmiştir. Hastalıkların aktivasyonları suprese edildiğinde ise, trombosit sayısında azalma, OTH'da artış olduğu bildirilmiştir (134).

Behçet Hastalığı : Behçet hastalığı tekrarlayan oral aftöz ülser, genital ülser, üveit ve deri lezyonları ile karakterize sistemik bir hastalıktır (135). Açık göz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Behçet hastalığı olanlarda, OTH'nın sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Hastalığın aktif ve inaktif dönemlerinde OTH değerleri karşılaştırıldığında ise aralarında fark saptanmamıştır (135). Buna karşılık Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Behçet hastalarında OTH değeri, kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (136).

Astım : Astım; hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olup, değişik uyaranlara karşı artmış hava yolu duyarlılığı (bronşial hiperreaktivite) ile karakterizedir (137,138). Yapılan bir çalışmada astımlı hastaların OTH değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur (139). Tuncel ve arkadaşlarının astımlı çocuklarda yaptığı bir çalışmada ise, hasta grubu ve kontrol grubu arasında OTH açısından anlamlı fark saptanmamıştır (140).

Respiratuvar Distres Sendromu : Akut respiratuvar distres sendromu, sepsis ve diğer inflamatuvar nedenlerden kaynaklanan alveol epitel ve endotel bariyerlerinde

zedelenme, akut inflamasyon, proteinden zengin pulmoner ödem ve ciddi akciğer zedelenmesi ile karakterizedir (141).

Canpolat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; RDS'li prematüre infantlarda OTH değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda OTH' nın yüksek olması ise, RDS ile ilişkili pulmoner hasar sonucu trombosit tüketiminde artış ve genç trombositlerin üretimi ile açıklanmıştır (142).

Nefrotik Sendrom : Çocukluk çağının sık görülen, renal interstisyel inflamasyon ile seyreden, proteinüri, hipoalbuminemi, ödem, hiperlipidemi ile karakterize bir hastalıdır (143). Nefrotik sendromlu çocuklarda, aktif hastalık sırasında ve tedavi sonrasında trombosit sayısı ve OTH değerlendirilmiş, aktif dönemde bakılan OTH değeri, tedaviden sonraki değere göre anlamlı düşük bulunmuştur. OTH değerinin remisyonunda dahi normal düzeye ulaşmadığı saptanmıştır (144,145).

Akut Koroner Sendrom Ve Vasküler Hastalıklar : Akut koroner sendromlu hastalarda artmış trombopoetin düzeylerine bağlı olarak trombosit sayısında ve OTH değerlerinde artış gözlenmektedir (111). Artmış OTH, akut myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür (146,147). Akut myokard infarktüsü sırasında ortalama trombosit hacmi artış göstermektedir (108,148).

Hipertansiyon : Hipertansif hastalarda trombositlerin, normotansiflere göre daha aktif olduğu bildirilmektedir. Erişkinlerde yapılan birçok çalışmada hipertansiyonda, BTG ve PF4 artışıyla birlikte trombosit aktivasyonu olduğu gösterilmiş olup, bunu desteklemeyen çalışmalarda vardır. Bununla birlikte hipertansiyonlu hastalarda OTH' da artış olabileceği ileri sürülmektedir (149-151).

Sepsis : Sepsis, kanıtlanmış veya olası enfeksiyona bağlı olarak gelişen, sistemik inflamatuvar cevap sendromudur (152). Septisemide OTH'nın artış nedeni, trombosit yıkımına cevap olarak trombopoezde artma ve megakaryositlerde bölünme sonucu, büyük ve/veya genç trombositlerin üretiminde artış olarak açıklanabilir (153). Yapılan bir çalışmada OTH, trombosit sayısından bağımsız olarak, sepsisli vakalarda lokalize enfeksiyonlu vakalara göre daha yüksek saptanmış ve OTH'daki

bu artışın, gerek gelişmekte olan invaziv bir enfeksiyonun, gerekse antibiyotik tedavisine cevapsız bir enfeksiyonun habercisi olabileceği bildirilmiştir (153).

OTH ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda; obezite, hiperlipidemi ve serebrovasküler hastalıklarda OTH'nın yüksek bulunduğu, kronik böbrek yetmezliğinde ise düşük bulunduğu rapor edilmiştir (106,107,144,154-156).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Ocak 2009- Ağustos 2011 tarihleri arasında, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde, Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan, tedavi başlanan ve takibe alınan hastalar ile kontrol grubunun ortalama trombosit hacmi değerlerini karşılaştırmak amacı ile retrospektif olarak yapılmıştır.

A. Olgu Seçimi

Hasta grubu, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı şikayetleri ile müracaat eden ve Tel-Hashomer tanı kriterleri kullanılarak Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı konan hastalar arasından seçilmiştir.

Çalışmaya alınan 55 hasta, cinsiyet, başvuru anındaki yaşı, semptom başlama yaşı, tanı yaşı ve klinik bulgular (tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, erizipel benzeri eritem) açısından incelendi. Laboratuvar parametreleri olarak; hemoglobin, lökosit sayısı, trombosit sayısı, OTH, CRP, ESH, fibrinojen düzeyleri kaydedildi. Olgular klinik ve laboratuvar bulgularına göre ataklı dönem (1.grup) ve ataksız dönem (2.grup) olarak gruplandırıldı. Kontrol grubu ise, Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları polikliniğine tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı dışı nedenlerle müracaat eden benzer yaş grubundaki çocuklardan oluşturulmuştur.

Çalışma grubuna polikliniğimizde Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan ve en az 3 ay süre ile kolşisin kullanan hastalar dahil edilmiş ve yeni tedaviye başlanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ortalama trombosit hacmine etkisi olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiş olan, demir eksikliği anemisi, sepsis, nefrotik sendrom, astım, obezite, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalığı ve bağ dokusu hastalıkları olan çocuklar, bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığına ek olarak tanımlanmış kronik hastalığı olan çocuklar da çalışma dışı bırakılmıştır.

B. Verilerin Tanımlanması

Tekrarlayan ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı yakınmaları ile gelen, öykü, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve Tel- Hashomer tanı kriterlerine göre Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı alan hastalara kolşisin tedavisi başlanmış ve bu hastalar takibe alınmıştır. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların dosya kayıtları incelenmiş ve çalışma verileri (hastalığın öyküsü, özgeçmiş, soygeçmiş, fizik muayene, laboratuvar) bu bilgilerinden elde edilmiştir.

Tüm hastalara hem ilk başvuruda, hem de en az 3 aylık tedavi sonrasında; hemogram kontrolü yapılmıştır. Tam kan sayımı, K₃EDTA ile antikoagüle edilmiş kan örnekleri kullanılarak, Beckman Coulter LH 780 sistemi analizöründe optik metodla çalışılmıştır. Sedimentasyon Vacuette Bioner cihazı ile, CRP Siemens BN ProSpec cihazı ile, fibrinojen STA Compact koagülasyon analizöründe (Diagnostica Stago Inc., Asnieres, France) Diagnostica Stago test kitleri kullanılarak AİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi merkez laboratuvarında yapılmıştır.

C. İstatistiksel Değerlendirme

Tanımlayıcı istatistiksel ölçümler olarak ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirilmeleri için Statistical Package for Social Sciences

(SPSS for Windows, 17.0 sürümü) istatistik programı kullanılmıştır. Çalışmamızda tanımlayıcı istatistik, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Student-t testi), iki eş arasındaki farkın önemlilik testi, Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.

BULGULAR

AAA'lı çocuklardan oluşan çalışma grubu, çalışma alt grupları (1.grup, 2.grup) ve kontrol grubundaki hastalardan elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Bulgular aşağıda belirtildiği şekilde başlıklar halinde gruplanarak analiz edilmiştir.

A. OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

- a. Çalışma grubu, çalışma alt grupları ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı
- b. Çalışma grubu ve kontrol grubunun yaş ortalaması
- c. Çalışma grubu ve kontrol grubunun boy ve ağırlık ortalamaları
- d. Çalışma grubundaki hastalarda aile öyküsü

B. OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

- a. Hastaların başvuru yakınması
- b. Hastaların semptomlarının başlama yaşı
- c. Hasta grubunda tanı yaşı

d. Çalışma alt gruplarının başvuru anındaki akut faz reaktanı değerleri

C. LABORATUVAR BULGULARI

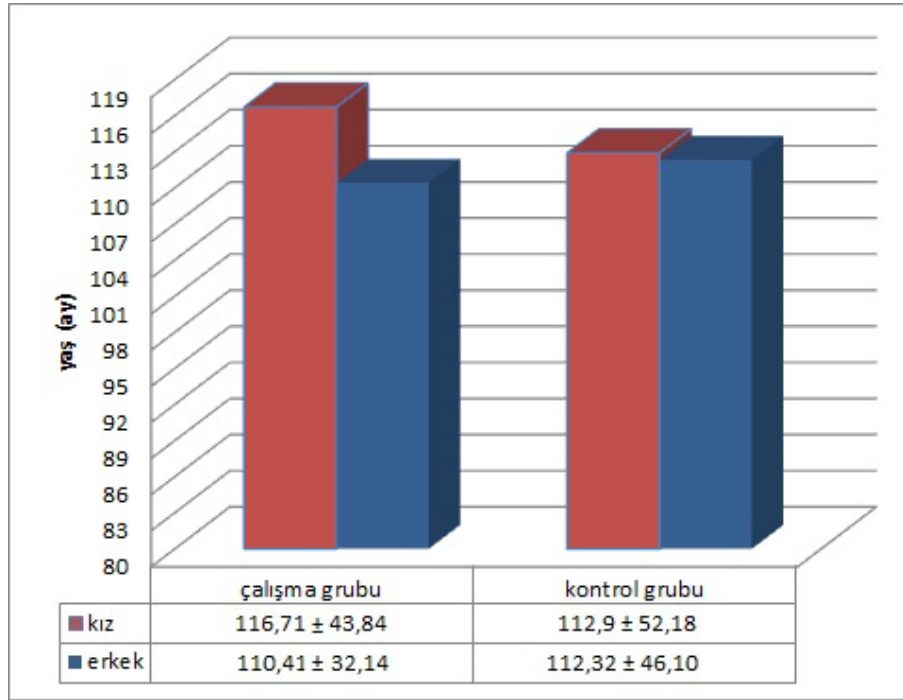
- a. Çalışma ve kontrol gruplarında OTH ve PLT değerleri
- b. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası OTH değerleri
- c. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası PLT sayısı
- d. Ataklı dönemdeki hasta (1.grup) grubunda OTH ve PLT değerleri
- e. Ataksız dönemdeki hasta (2.grup) grubunda OTH ve PLT değerleri
- f. 1.grup ile 2.grup arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri
- g. 1.grup ile 2.grup arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT sayısı
- h. 1.grupta tedavi öncesi ve sonrası OTH değerleri
- ı. 1.grupta tedavi öncesi ve sonrası PLT sayısı
- j. 2.grupta tedavi öncesi ve sonrası OTH değerleri
- k. 2.grupta tedavi öncesi ve sonrası PLT sayısı
- l. Çalışma grubunda tedavi öncesi OTH ve PLT arasındaki ilişki
- m. Çalışma grubunda tedavi sonrası OTH ve PLT arasındaki ilişki
- n. 1.grupta tedavi öncesi OTH ve PLT arasındaki ilişki
- o. 1.grupta tedavi sonrası OTH ve PLT arasındaki ilişki
- p. 2.grupta tedavi öncesi OTH ve PLT arasındaki ilişki
- r. 2.grupta tedavi sonrası OTH ve PLT arasındaki ilişki

A. Olguların Demografik Özellikleri

Çalışmaya 38'i kız (%69.1), 17'si erkek (%30.9) toplam 55 hasta ve 40'ı kız (%61.5), 25'i erkek (%38.5) olmak üzere toplam 65 çocuk dahil edildi. 1.grupta (ataklı dönem) 16'sı kız (%59,2), 11'i erkek (%40,8) toplam 27 hasta, 2.grupta (ataksız dönem) 22'si kız (%78,5), 6'sı erkek (%21,5) olmak üzere toplam 28 hasta mevcuttu.

Çalışma grubunun ortalama yaşı $114,76 \pm 40,40$ ay, kontrol grubunun ortalama yaşı $112,68 \pm 49,56$ ay olarak bulundu. Çalışma grubunda kızlarda ortalama yaş $116,71 \pm 43,84$ ay, erkeklerde $110,41 \pm 32,14$ ay, kontrol grubunda ise kızlarda $112,90 \pm 52,18$ ay, erkeklerde $112,32 \pm 46,10$ ay olarak bulundu (Grafik 1). Çalışma ve kontrol grubunda yaş ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,803$).

Grafik 1. Çalışma ve kontrol grubunda yaş ortalaması



Tablo 7. Çalışma ve kontrol grubunda boy ortalaması

Cinsiyet	Çalışma grubu (n=55)	Kontrol grubu (n=65)	p
Kız boy (cm)	131,28±19,21	131,07±24,11	0,966
Erkek boy (cm)	132,64±16,98	131,96±23,86	0,919

Tablo 8. Çalışma ve kontrol grubunda ağırlık ortalaması

Cinsiyet	Çalışma grubu (n=55)	Kontrol grubu (n=65)	p
Kız ağırlık (kg)	32,61±13,31	33,03±15,88	0,901
Erkek ağırlık (kg)	31,58±11,66	33,02±15,56	0,749

Çalışma grubundaki hastalar aile öyküsü açısından sorgulandığında, 55 hastanın 14'ünde (%25,4) pozitif aile öyküsü mevcuttu.

B. Olguların Özellikleri

Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastaların başvuru semptomları incelendiğinde 25 hastada (%45,5) karın ağrısı, 12 hastada ateş+karın ağrısı (%21,8), 11 hastada eklem ağrısı (%20), 2 hastada ateş (%3,6), 2 hastada ateş+karın ağrısı+eklem ağrısı (%3,6), 2 hastada göğüs ağrısı (%3,6), 1 hastada ateş+eklem ağrısı (%1,8) mevcuttu. Çalışma grubunda başvuru yakınması olarak en fazla karın ağrısı, en az ateş+eklem ağrısı saptandı. Tablo 9'da başvuru semptomları ayrı ayrı belirtildi.

Tablo 9. Hastaların başvuru yakınmaları

Yakınma	n	%
Karın ağrısı	39	70,9
Ateş	17	30,9
Eklem ağrısı	14	25,4
Göğüs ağrısı	2	3,6

Çalışma grubunda, klinik semptomların ortalama başlama yaşı $87,69 \pm 41,65$ ay olarak, ortalama tanı yaşı ise $117,41 \pm 40,70$ ay olarak bulundu. AAA tanısı konması için semptomların başlamasından sonra geçen süre ortalama $29,72 \pm 23,73$ ay olarak saptandı. Çalışma grubundaki hastalar cinsiyetlerine göre semptom başlama yaşı ve tanı yaşı açısından değerlendirildi (Tablo 10). Semptom başlama yaşı kız ve erkeklerde karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,843$). Tanı yaşında da benzer şekilde kızlarla ve erkekler arasında fark saptanmadı ($p=0,580$).

Tablo 10. Cinsiyetlere göre semptomların başlama ve tanı yaşları

	Kız (n=38)	Erkek (n=17)	p
Semptom başlama yaşı (ay)	$88,44 \pm 41,85$	$86,00 \pm 42,43$	0,843
Tanı yaşı (ay)	$119,47 \pm 43,03$	$112,82 \pm 35,73$	0,580

Çalışma alt grupları (1.grup, 2.grup) akut faz reaktanları açısından karşılaştırıldığında, 1.grupta fibrinojen, CRP, ESH ve lökosit sayısı, 2.gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışma alt gruplarının akut faz reaktanlarının karşılaştırılması

	1.grup (n=27)	2.grup (n=28)	p
Fibrinojen (mg/dl)	514,3704 ±87,66	313,12±62,25	<0,001
CRP (mg/L)	56,80±54,81	7,04±9,80	<0,001
ESH (mm/saat)	35,02±22,47	10,25±10,0	<0,001
Lökosit (/mm ³)	9163±4446	6960±2949	0,034

C. Laboratuvar Bulguları

AAA olan hastaların ilk müracaatlarında tedavi öncesinde bakılan OTH değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,738) (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışma ve kontrol gruplarında OTH (fL) ve PLT (/mm³) değerleri

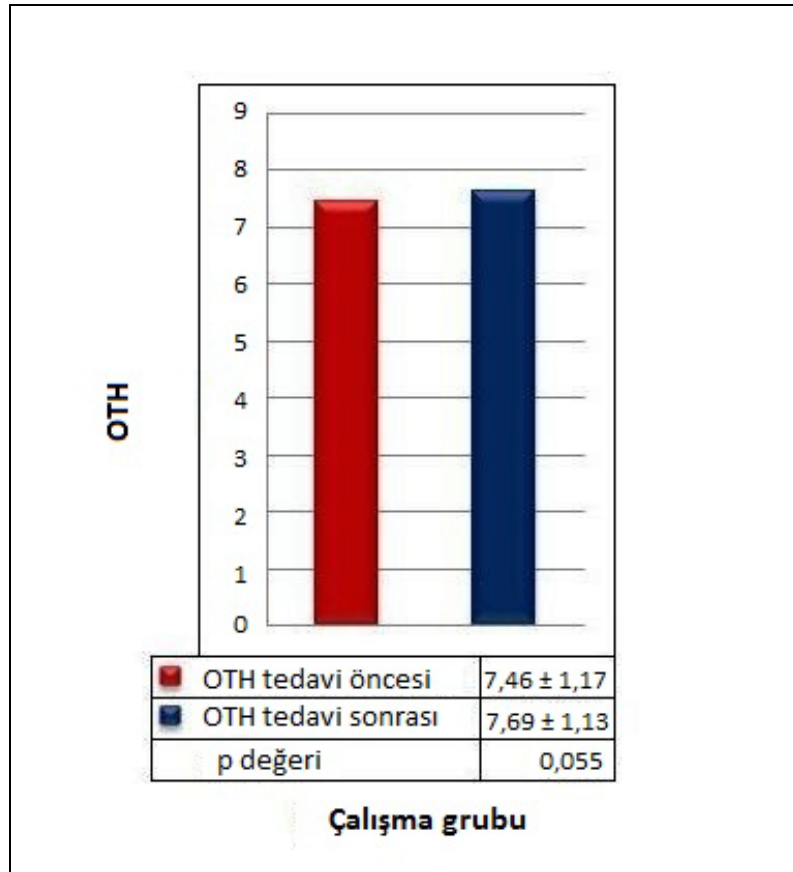
	Çalışma grubu (n=55)	Kontrol grubu (n=65)	p
OTH (tedavi öncesi)	7,46±1,17	7,52±0,80	0,738
OTH (tedavi sonrası)	7,69±1,13	7,52±0,80	0,008
PLT (tedavi öncesi)	320672±89844	313523±75037	0,636
PLT (tedavi sonrası)	322327±87151	313523±75037	0,553

Çalışma grubundaki hastaların OTH değerleri en az 3 aylık tedavi sonrası tekrar değerlendirildi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışma grubunda tedavi sonrası ortalama trombosit hacmi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,008$) (Tablo 12).

Çalışma grubu ve kontrol grubu trombosit sayısı (PLT) açısından karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,636$, $p=0,553$) (Tablo 12).

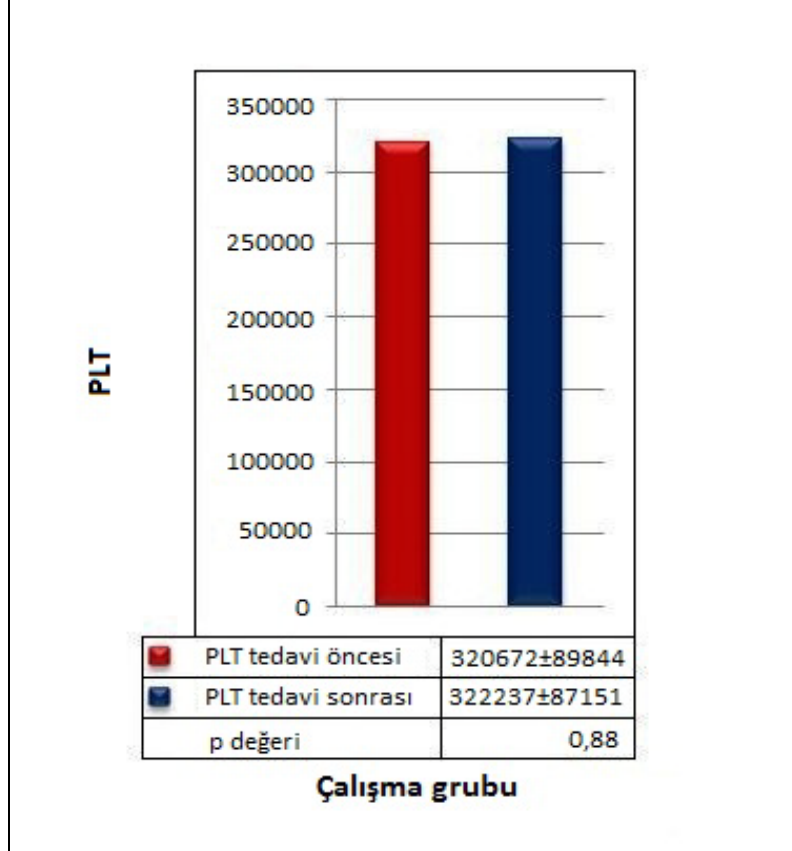
Çalışma grubu kendi içinde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,055$) (Grafik 2).

Grafik 2. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası OTH değerleri



Çalışma grubu kendi içinde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit (PLT) sayısı açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,888$) (Grafik 3).

Grafik 3. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası PLT sayısı



Tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan OTH değerleri, çalışma alt gruplarında (1.grup ve 2.grup) ayrı ayrı incelendi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. 1.grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,566$, $p=0,476$) (Tablo 13).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit sayısı açısından 1.grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,083$, $p=0,130$) (Tablo 13).

Tablo 13. 1.grup (ataklı dönem) hastalarda OTH ve PLT sayısı

	1.grup (n=27)	Kontrol grubu (n=65)	p
OTH (tedavi öncesi)	7,40±1,19	7,52±0,80	0,566
OTH (tedavi sonrası)	7,66±0,98	7,52±0,80	0,476
PLT (tedavi öncesi)	347629±105258	313523±75037	0,083
PLT (tedavi sonrası)	342407±98862	313523±75037	0,130

2.grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı (p=0,996, p=0,360) (Tablo 14).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit (PLT) sayısı açısından 2.grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,249, p=0,528) (Tablo 14).

Tablo 14. 2.grup (ataksız dönem) hastalarda OTH ve PLT sayısı

	2.grup (n=28)	Kontrol grubu (n=65)	p
OTH (tedavi öncesi)	7,52±1,18	7,52±0,80	0,996
OTH (tedavi sonrası)	7,72±1,27	7,52±0,80	0,360
PLT (tedavi öncesi)	294678±63621	313523±75037	0,249
PLT (tedavi sonrası)	302964±70618	313523±75037	0,528

1.grup ile 2.grup tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,705$, $p=0,845$) (Tablo 15).

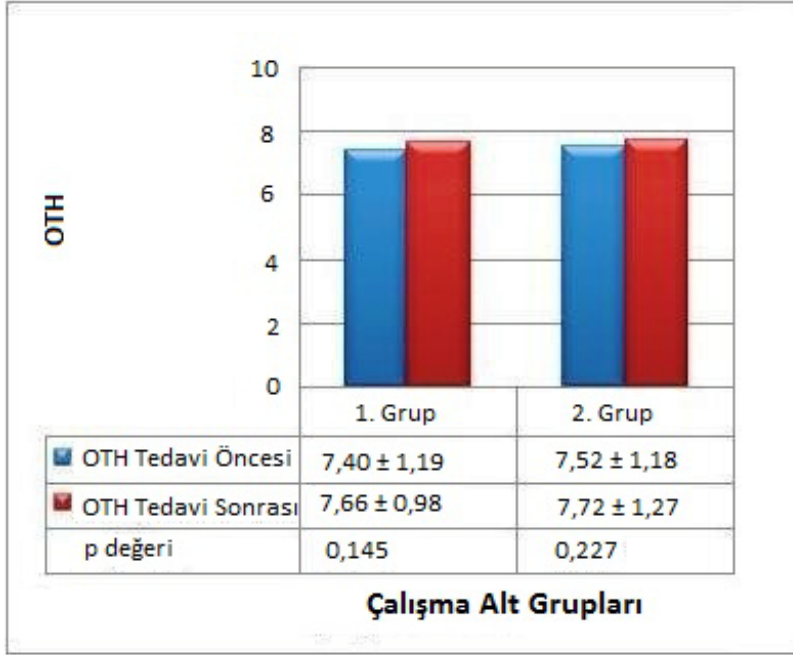
Çalışma alt grupları tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit sayısı (PLT) açısından karşılaştırıldığında, 1.grupta tedavi öncesi trombosit sayısı 2.gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (**$p=0,027$**). Tedavi sonrası trombosit sayıları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,094$) (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışma alt gruplarının karşılaştırılması

	1.grup (n=27)	2.grup (n=28)	p
OTH (tedavi öncesi)	7,40±1,19	7,52±1,18	0,705
OTH (tedavi sonrası)	7,66±0,98	7,72±1,27	0,845
PLT (tedavi öncesi)	347629±105258	294678±63621	0,027
PLT (tedavi sonrası)	342407±98862	302964±70618	0,094

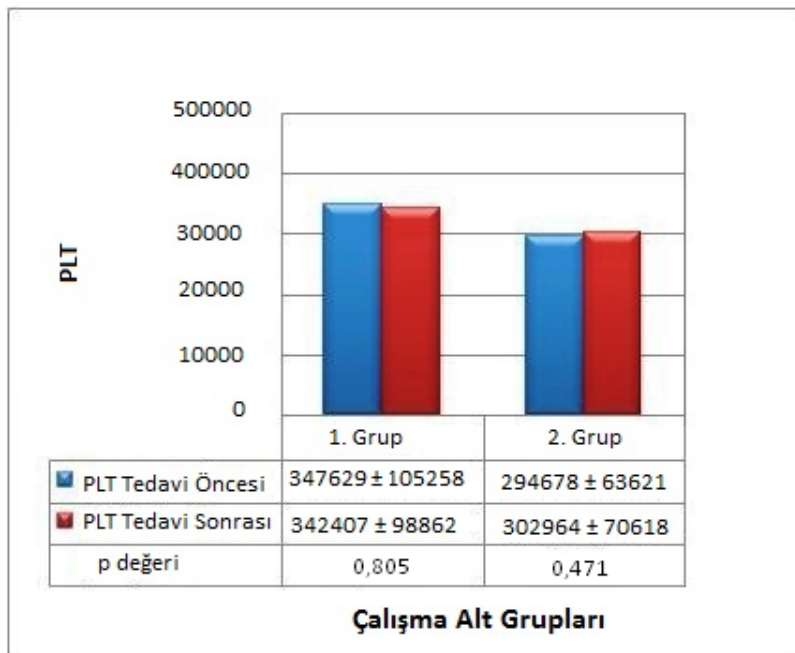
Çalışma alt gruplarında (1.grup, 2.grup) tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri, kendi içlerinde karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,145$, $p=0,227$) (Grafik 4).

Grafik 4. Çalışma alt gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri



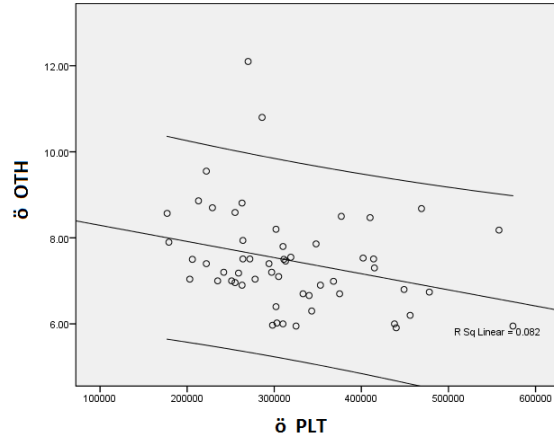
Çalışma alt grupları (1.grup, 2.grup) tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit (PLT) sayısı açısından, kendi içlerinde değerlendirildiğinde, her iki grupta trombosit sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,805$, $p=0,471$) (Grafik 5).

Grafik 5. Çalışma alt gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT sayısı

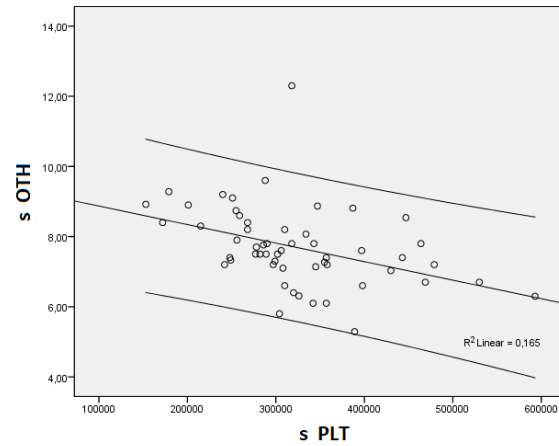


Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri ve trombosit (PLT) sayısı arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Çalışma grubunda tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında OTH ve trombosit sayısı arasında negatif korelasyon olduğu bulundu ($r = -0,286$ $p = 0,034$, $r = -0,378$ $p = 0,004$) (Grafik 6,7).

Grafik 6. Çalışma grubunda tedavi öncesi OTH ve PLT arasındaki ilişki



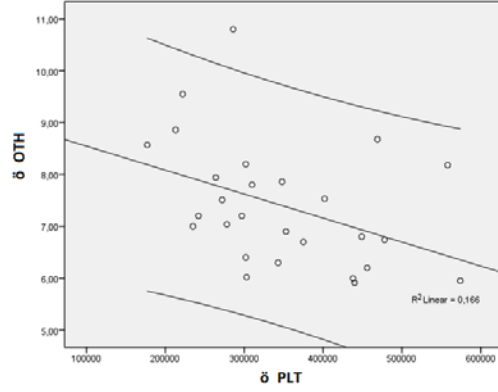
Grafik 7. Çalışma grubunda tedavi sonrası OTH ve PLT arasındaki ilişki



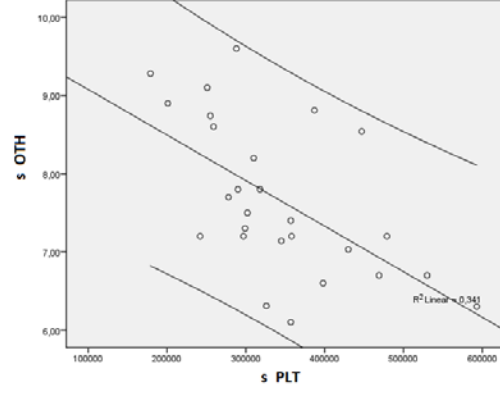
Çalışma alt gruplarında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri ve trombosit sayısı arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. 1.grupta tedavi öncesi ve sonrasında OTH değerleri ve trombosit sayısı arasında negatif korelasyon saptandı ($r = -0,408$ $p = 0,035$, $r = -0,584$ $p = 0,001$) (Grafik 8,9). 2.grupta hem tedavi öncesi,

hem de tedavi sonrası OTH değerleri ve trombosit sayısı arasında korelasyon saptanmadı ($r = -0,106$ $p = 0,593$, $r = -0,268$ $p = 0,168$) (Grafik 10,11).

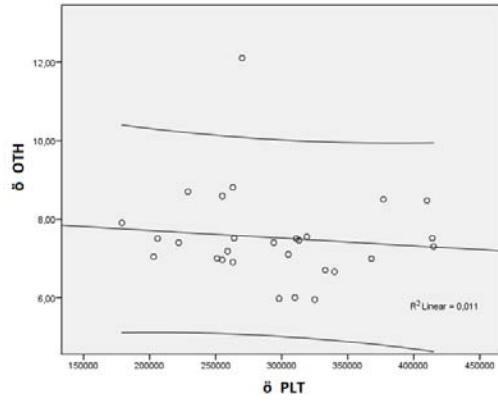
Grafik 8. 1.grupta tedavi öncesi OTH ve PLT



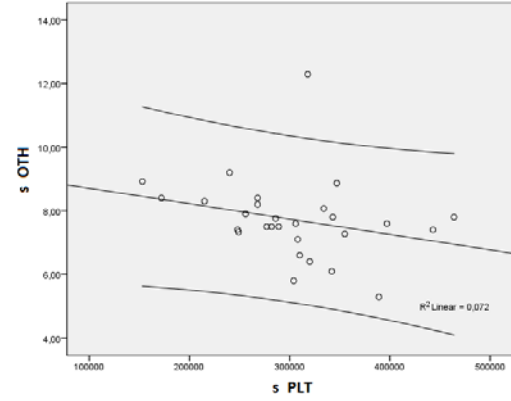
Grafik 9. 1.grupta tedavi sonrası OTH ve PLT



Grafik 10. 2.grupta tedavi öncesi OTH ve PLT



Grafik 11. 2.grupta tedavi sonrası OTH ve PLT



TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi tekrarlayan ateş epizodlarına eşlik eden, seröz ve sinovyal membranların inflamasyonu ile karakterize, otozomal resesif geçişli, ömür boyu süren otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA aynı zamanda paroksizmal poliserözit olarak da bilinmektedir. Sıklıkla etkilenen toplumlar, Yahudiler, Ermeniler, Araplar ve Türklerdir. AAA'nın başlıca klinik bulguları ateş, peritonit, artrit ve erizipel benzeri eritemdir (157). İnflamatuvar bir hastalık olan AAA'da atak sırasında nötrofil kemotaksisi artmakta ve etkilenen dokulara yoğun nötrofil akışı olmaktadır (100). Normal şartlarda nötrofil cevabı, fonksiyonel protein olarak bilinen pirin tarafından engellenmektedir. AAA'lı hastalarda ise; üretilen defektif pirin, nötrofil aktivitesini ve inflamatuvar olayı engelleyemez (54).

Son zamanlarda trombosit fonksiyonları ile ilgili çalışmaların ilerlemesine bağlı olarak trombositlerin çeşitli trombotik ve inflamatuvar bozukluklardaki rolü daha iyi anlaşılmıştır. AAA ve diğer inflamatuvar hastalıklarda, salınan inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF alfa gibi) trombopoezi uyardığı bilinmektedir (8). IL-6 önemli proinflamatuvar bir sitokin olup trombositozu indüklemekte ve aynı zamanda trombosit hacmini etkileyebilmektedir (158). Trombopoez ve trombosit fonksiyonunun güvenilir bir belirteci olan OTH'nın da, proinflamatuvar ve protrombotik durumlarda yol gösterici olduğu kanıtlanmıştır (8). Yüksek dereceli inflamatuvar hastalıklarda (aktif inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit veya

Ailevi Akdeniz Ateşi atakları) dolaşımdaki trombositlerin ortalama hacmi küçük iken, bu hastalıklar remisyonda veya antiinflamatuvar ilaçlar ile kontrol altına alındığında, dolaşımdaki trombositlerin ortalama hacmi büyümektedir (8). Ailevi Akdeniz Ateşinde OTH'nın düşüklüğü, büyük trombositlerin inflamasyon alanlarında tüketilmesi ile açıklanmaktadır. Sistemik inflamasyonun şiddeti ile OTH arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır (8).

Genellikle çocukluk döneminde bulgu veren AAA, çocuklarda her iki cinsten benzer sıklıkta görülmektedir (16,20). Bizim çalışmamızda K/E oranı 2.2/1 olarak bulunmuştur. Bu sonuç Ertekin ve arkadaşlarının Türkiye de yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir (65). Ancak Yalçinkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AAA'nın erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (159).

Çocuklarda kronik hastalıklarda sıklıkla büyümede yavaşlama olduğu bilinmektedir (160). Kronik bir hastalık olan AAA'nın çocuklarda fiziksel büyümeye etkisi ile ilgili çok az çalışma vardır. AAA'nın diğer kronik hastalıklardan farkı, kendini sınırlayan atakların olması ve çocukların atak aralarında tamamen asemptomatik olmasıdır (160). Literatürde Zung ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastalığın şiddetinin ve kolşisin tedavisinin çocuklarda büyümeye etkisi değerlendirilmiş ve kolşisinin boy ve ağırlık parametrelerine pozitif etkisi olduğu bildirilmiştir (161). Özçakar ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, AAA'lı çocuklarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası büyüme parametreleri değerlendirilmiş, hastaların tedavi öncesi büyüme parametrelerinin normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. Ancak kolşisin tedavisi sonrası boy uzaması, tedavi öncesine göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur (162). Bizim çalışmamızda, retrospektif olması ve hasta takip sürelerinin farklı olması nedeniyle kolşisinin büyüme üzerine olan etkisi değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi büyüme parametreleri (boy ve ağırlık) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,941$, $p=0,782$). Çalışma grubundaki kız ve erkek hastalar, büyüme parametreleri açısından kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, çalışma grubu ile kontrol grubundaki kız hastalar arasında ve çalışma grubu ile kontrol grubundaki erkek hastalar arasında boy ve ağırlık açısından fark saptanmadı. (K: $p=0,966$, $p=0,901$) (E: $p=0,919$, $p=0,749$) (Tablo 7,8).

AAA'lı hastaların %40-50'sinde pozitif aile öyküsü mevcuttur (13). Settin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pozitif aile öyküsü %21,2 olarak bildirilmiştir. İnal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran %39,5 olarak saptanmıştır (157). Bu çalışmada 55 hastanın 14'ünde (%25,4) AAA açısından pozitif aile öyküsü bulundu, bu sonuç literatür ile uyumlu idi.

Ailevi Akdeniz Ateşi kendi kendini sınırlayan ataklarla karakterize olup, atak sıklığı hastadan hastaya değişmektedir. AAA'da ataklarda en sık görülen bulgular ateş ve karın ağrısıdır (65,163). Bizim çalışmamızda hastalarımızın kliniğe müracaatlarında en sık saptanan semptom %70,9 ile karın ağrısı idi. Ateş ve eklem ağrısı semptomları sırası ile %30,9 ve %25,4, göğüs ağrısı ise en az rastlanan semptom (%3,6) olarak bulundu (Tablo 9). Literatür ile karşılaştırıldığında karın ağrısı ve ateş görülme sıklığı, hasta serimizde daha düşük olmakla birlikte, AAA'da en sık görülen semptomlar açısından bu sonuç literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda semptomların başlama yaşı değerlendirildiğinde, çalışma grubunda $87,69 \pm 41,65$ ay, kızlarda $88,44 \pm 41,85$ ay, erkeklerde $86,00 \pm 42,43$ ay olarak bulunmuştur (Tablo 10). Kızlarla erkekler arasında semptomların başlama yaşı açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p=0,843$). Tanı yaşı ise, çalışma grubunda $117,41 \pm 40,70$ ay, kızlarda $119,47 \pm 43,03$ ay, erkeklerde $112,82 \pm 35,73$ ay olarak bulunmuş, kızlar ve erkekler arasında tanı yaşı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,580$). Ergüven ve arkadaşlarının AAA'lı çocuklarda benzer şekilde yaptıkları bir çalışmada, semptomların ortalama başlama yaşı kızlarda $5,8 \pm 2,9$ yıl, erkeklerde $5,1 \pm 3,0$ yıl olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Tanı yaşı ortalaması ise kızlarda $8,4 \pm 3,3$ yıl, erkeklerde $8,1 \pm 3,0$ yıl olarak bulunmuş ve aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (164).

Yapılan çalışmalarda AAA'lı hastalarda semptomların başlama yaşı ile tanı yaşı arasında bir süre geçtiği ve tanıda gecikme söz konusu olduğu bildirilmektedir (157,162,163). İnal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu süre 2 yıl (157), Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise 20 ay olarak bildirilmiştir (165). Arıca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu süre 2,8 yıl (166), Makay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 3 yıl olarak bildirilmiştir (158). Çalışmamızda

hasta grubunda semptomların başlama yaşı ile tanı yaşı arasında geçen süre değerlendirildiğinde, bu süre literatürle uyumlu olarak ortalama $29,72 \pm 23,73$ ay olarak bulunmuştur.

Remisyon ve alevlenmelerle seyreden AAA'da, akut faz reaktanları ataklı dönemde artmakta ve ataksız dönemlerde genellikle normale dönmektedir (167). Ancak daha önce yapılan bazı çalışmalarda ataksız dönemlerde ESH'nin yüksek seyrettiği bildirilmiş olup, hastaların en az %25'inde ataksız dönemlerde subklinik inflamasyonun devam ettiği ileri sürülmüştür (75). Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AAA'lı hastalarda ataklı dönemde akut faz reaktanları bakılmış, ESH, CRP, fibrinojen ve beyaz küre sayısı, çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca CRP'nin tüm hastalarda yüksek, ESH'nin %88, fibrinojenin %63 ve lökosit sayısı %50 hastada yüksek bulunduğu bildirilmiş ve ataksız dönemlerde akut faz değerlerinin anlamlı derecede düştüğü saptanmıştır (75). Bizim çalışmamızda klinik bulgu ve laboratuvara göre ataklı dönem (1.grup) ve ataksız dönem (2.grup) olarak ayırdığımız çalışma alt grupları, akut faz reaktanları açısından karşılaştırıldığında, literatürle uyumlu olarak 1.grupta fibrinojen, CRP, ESH ve beyaz küre sayısı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,034$) (Tablo 11).

Çalışmamızda, inflamatuvar hastalıklarda trombosit aktivasyonunu gösteren belirteçler arasında yer alan OTH değerleri açısından, çalışma grubu (tedavi öncesi OTH, tedavi sonrası OTH) ve kontrol grubu karşılaştırıldı (Tablo 12). Tedavi öncesi OTH değerleri beklendiği gibi kontrol grubundan düşük bulundu, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,738$) (Tablo 12). Tedavi sonrası OTH değeri ise çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,008$) (Tablo 12). Bu sonuç, inflamasyonun tedavi ile baskılanması sonucu OTH'nin arttığını desteklemektedir.

Ayrıca çalışma grubu kendi içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri açısından analiz edildiğinde, tedavi sonrası OTH değerlerinde, tedavi öncesine göre artış olmasına rağmen, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,055$) (Grafik 2). Benzer çalışma olmaması nedeniyle diğer inflamatuvar hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalar incelenmiştir. Kısacık ve arkadaşlarının romatoid artrit ve ankilozan spondilitli erişkinlerde yaptığı bir

çalışmada, hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri bakılmış, her iki hastalıkta da tedavi sonrası dönemde OTH değerleri yüksek bulunmuş ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (134). Benzer şekilde Gasparyan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, romatoid artritli erişkin hastalarda tedavi öncesi ve tedavisi sonrası OTH değerleri bakılmış, hastaların tedavi sonrası OTH değerlerinde anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır (131).

Bu çalışmada, tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan OTH değerleri, çalışma alt gruplarında (1.grup ve 2.grup) ayrı ayrı incelendi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. 1.grubun (ataklı dönem) tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi öncesi OTH değerleri beklendiği gibi kontrol grubuna göre düşük bulunmuş, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,566$) (Tablo 13). 1.grupta tedavi sonrası OTH değerleri kontrol grubundan yüksek olup, aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,476$) (Tablo13). 2.grupta (ataksız dönem) tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,996$, $p=0,360$) (Tablo14). Makay ve arkadaşlarının AAA'lı çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, ataklı ve ataksız dönemdeki hastaların OTH değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta ataklı dönemdeki hastaların OTH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuş, ataksız dönemdeki hastaların OTH değeri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (158). Buna karşılık, Çoban ve Adanır'ın erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada, hastaların ataksız dönemdeki OTH değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış, ataksız dönemdeki hastaların OTH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (168). Arıca ve arkadaşlarının AAA'lı çocuklarda yaptıkları bir çalışmada da, ataklı ve ataksız dönemdeki hastaların OTH değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış, hasta grubunda ataklı ve ataksız dönemdeki OTH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (166). Literatürdeki veriler çelişkilidir.

Literatürde AAA'lı çocuklarda, çalışmamıza benzer çalışmaların az olması nedeniyle, diğer inflamatuvar hastalıklarda yapılan çalışmalar incelendi. Kısacık ve arkadaşlarının ankilozan spondilitli erişkinlerde yaptığı bir çalışmada, aktif dönemdeki hastaların tedavi öncesi OTH değerleri ile kontrol grubunun OTH

değerleri karşılaştırılmış ve hasta grubunun OTH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (134). Buna karşılık Canpolat ve arkadaşlarının erişkin psöriazis ve psöriatik artritli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, tedavi öncesi OTH değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış, hasta grubunda OTH değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (169).

Çalışmamızda, çalışma alt grupları (1.grup ve 2.grup) tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında, 1.grupta (ataklı grup) tedavi öncesi OTH değerleri, 2.gruba göre beklendiği gibi düşük olmasına rağmen, gruplar arasında OTH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,705$) (Tablo 15). 1. ve 2.grup tedavi sonrası OTH değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,845$) (Tablo 15). Makay ve arkadaşlarının, AAA'lı çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, ataklı ve ataksız dönemdeki hastaların OTH değerleri birbirleriyle karşılaştırılmış ve ataklı dönemdeki hastaların OTH değerleri, ataksız döneme göre anlamlı düşük bulunmuştur (158). Arıca ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, ataklı ve ataksız dönemdeki hastaların OTH değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (166).

Bu çalışmada, çalışma alt grupları tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri açısından kendi içlerinde değerlendirildiğinde, hem ataklı grupta, hem de ataksız grupta, tedavi sonrası OTH değerleri tedavi öncesine göre beklendiği gibi yüksek olmasına rağmen aralarında anlamlı fark saptanmadı (1.grup $p=0,145$, 2.grup $p=0,227$) (Grafik 4). Literatürde benzer çalışma olmaması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.

Trombosit kitlesi, trombosit sayısı ve trombosit volümünün çarpımına eşittir. Trombosit kitlesi sabit olduğundan, OTH ile trombosit sayısı arasında normalde ters ilişki vardır. Bessman ve arkadaşları bazı patolojik durumlarda trombosit sayısı ile OTH arasında ilişki olabileceğini göstermişlerdir (170). Bizim çalışmamızda da, çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri ve trombosit sayısı arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri ve trombosit sayısı arasında beklendiği gibi negatif korelasyon olduğu bulundu ($r = -0,286$ $p= 0,034$, $r = -0,378$ $p= 0,004$) (Grafik 6,7). Ayrıca çalışmamızda, çalışma alt gruplarında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH

değerleri ve trombosit sayısı arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. 1.grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri ve trombosit sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı ($r = -0,408$ $p= 0,035$, $r = -0,584$ $p= 0,001$) (Grafik 8,9). 2.grupta hem tedavi öncesi, hem de tedavi sonrası OTH değerleri ve trombosit sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r = -0,106$ $p= 0,593$, $r = -0,268$ $p= 0,168$) (Grafik 10,11). Makay ve arkadaşları tarafından AAA'lı çocuklarda yapılan bir çalışmada hastaların ataklı ve ataksız dönemlerinde OTH ve trombosit sayısı arasındaki korelasyon araştırılmış, sonuçta ataklı ve ataksız dönemlerdeki OTH ile trombosit sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (158).

Çalışmamızın kısıtlayıcı tarafı; çalışma grubu ve kontrol grubuna dahil edilen olgu sayısının az olmasıdır. Ayrıca retrospektif olarak yapılan bu çalışmada AAA tanısı konmuş hastalarda, kolşisin tedavisinin süresi standart olmadığı için, ilacın doz ve süresi ile OTH'nın ilişkisi değerlendirilememiştir. AAA'lı hastalarda OTH'nın değerlendirilmesi için olgu sayısının daha yüksek olduğu geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; AAA'lı çocuklarda, çalışma grubu ile kontrol grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası, ataklı ve ataksız dönemde, OTH değerleri açısından karşılaştırıldığı bu çalışma, literatürde az sayıda çalışma olması nedeniyle önem taşımaktadır. Bu çalışmada, çalışma grubunda tedavi öncesi OTH değerlerinin kontrol grubundan düşük olması, AAA'lı hastalarda inflamasyon olan bölgelerde büyük trombositlerin kullanıldığı teorisini desteklemektedir. Tedavi sonrası OTH değerlerinin kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunması ise, tedaviye bağlı olarak inflamasyonun baskılanması ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, AAA'lı hastalarda OTH'nın inflamasyonun değerlendirilmesinde tek başına bir marker olarak değil, klinik semptom ve bulgular ile birlikte değerlendirilmesinin uygun olacağı kanaatine varılmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- AAA tanısı alan hastaların tedavi öncesinde bakılan OTH değerleri ($7,46 \pm 1,17$), kontrol grubu OTH değerleri ($7,52 \pm 0,80$) düşük bulundu, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların en az 3 aylık tedavi sonrası bakılan OTH değerleri ($7,69 \pm 1,13$) ile kontrol grubu OTH değerleri karşılaştırıldığında, OTH çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,008$).

- Çalışma grubunda tedavi öncesi OTH değerleri, tedavi sonrası OTH değerlerinden düşük bulundu, tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,055$).

- Tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan OTH değerleri, çalışma alt gruplarında (1.grup, 2.grup) ayrı ayrı incelendi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışma alt grupları (1.grup, 2.grup) ile kontrol grubu arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

- 1.grup ile 2.grup tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri açısından karşılaştırıldı, aralarında anlamlı fark saptanmadı.

- Tedavi öncesi ile tedavi sonrası OTH değerleri, 1.grup ve 2.grupta karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

- Çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH değerleri ve trombosit sayısı arasında negatif korelasyon olduğu bulundu ($r = -0,286$ $p = 0,034$, $r = -0,378$ $p = 0,004$).

- 1.grup ve 2.grupta, tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit sayısı ve OTH değerleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. 1.grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrasında OTH ve trombosit sayısı arasında negatif korelasyon olduğu bulundu ($r = -0,408$ $p = 0,035$, $r = -0,584$ $p = 0,001$).

- Bu konuda literatürde az sayıda çalışma mevcut olup, sonuçlar farklıdır. Çalışma gruplarının sayılarının az olması nedeniyle çelişkili sonuçlar elde edilmiş olabilir. AAA'lı hastalarda OTH'nın değerlendirilmesi ve bilgilerin netleşmesi için daha büyük gruplarda çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of Familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002;10:145-149.
2. Yılmaz S. Ailesel Akdeniz Ateşinde Böbrek Tutulumu. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009;72(2):71-74.
3. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean Fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18:853-859.
4. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever. *Medicine* 2005;84(1):1-11.
5. Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkınay F. MEFV mutations in patients with Familial Mediterranean fever from the Aegean region of Turkey. *Mol Biol Rep* 2010;37:93-98.
6. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:473-483.
7. Erdoğan Ö, Öner A. Ailevi Akdeniz Ateşi. *T Klin Pediatri*. 2002;11:160-170.
8. Gasparyan A, Ayyvazyan L, Mikhailidis D, Kitas G. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?. *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.
9. Threatch GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med* 1993;13:937-950.
10. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev* 1993 ;7(2):104-113.
11. Çakar N, Yalçınkaya F, Ozkaya N, Tekin M, Akar N, Kocak H, Misirlioğlu M, Akar E, Tümer N. Familial Mediterranean (FMF)-associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:63-67.
12. La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, Kone-Paut I, Touitou I, Manna R. Familial Mediterranean Fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet* 2003;11:50-56.
13. Kasapoğlu Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41:9-17.
14. Majeed H.A, Rawashdeh M, El-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin HM. Familial Mediterranean Fever in children: the expanded clinical profile. *QJM* 1999;92(6):309-318.
15. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Rozenbaum M, Cherit E, Cattani D, Bernot A, Dross C, Dupont M, Notarnicola C, Levy M, Rosner I, Demaille J, Touitou I. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from Familial Mediterranean Fever (FMF). *Eur J Hum Genet* 1998;6(1):95-97.
16. El-Shanti H, Majeed H.A, El-Khateeb M. Familial Mediterranean fever in Arabs. *Lancet* 2006;367:1016-1024.
17. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah M, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean Fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001;9:634-637.
18. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean Fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007;65(9):318-324.

19. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, La Requina M, Gasbarrini G, Manna R. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. *Joint Bone Spine* 2009;76:227-233.
20. Cherit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998 Feb;351:659-64
21. Settin A, El-Baz R, Rasool M, El-Khalegy H, El-Saved O, El-Bendry M, El-Nagar AS. Clinical and molecular diagnosis of Familial Mediterranean Fever in Egyptian children. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16(2):141-145.
22. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Kastner DL. Familial Mediterranean fever at the Millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998;77:268-297.
23. Yalçinkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, Tümrt N, Akar N, Tekin M, Taştan H, Koçak H, Ozkaya N, Elhan AH. Genotype-phenotype correlation in large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology* 2000;39(1):67-72.
24. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattani D, Dervichian M, Goossens M, Delpech M, Amselem S, Dode C. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *OJM* 2000;93(4):223-229.
25. Kınıklı G, Bektaş M, Mısırlıoğlu M, Ateş A, Turgay M, Tuncer S, Kinikli S, Tokgoz G. Relationship between HLA-DR, HLA-DQ alleles and MEFV gene mutations in Familial Mediterranean fever. *Türk J Gastroenterology* 2005;16(3):143-146.
26. Cura A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *T Klin Pediatri Özel* 2003;1:76-81.
27. Demirel A, Celkan T, Kasapçopur O, Bilgen H, Ozkan A, Apak H, Arisoy N, Yildiz I. Is Familial Mediterranean fever a thrombotic disease or not?. *Eur J Pediatr* 2008;167:279-285.
28. Marek- Yagel D, Berkun Y, Padeh S, Abu A, Reznik-Wolf H, Livneh A, Pras M, Pras E. Clinical disease patients heterozygous for Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* 2009;60(6):1862-1866.
29. Topaloglu R, Ozaltın F, Yılmaz E, Ozen S, Balci B, Besbas N, Bakkaloglu A. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with Familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2005;64:750-752.
30. Yılmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozguc M. Mutation frequency of Familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-555.
31. Ozen F. Familial mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006;26:489-496.
32. Tunca M, Kırkalli G, Soytürk M, Akar S, Pepys M, Hawkins P. Acute phase response and evolution of Familial mediterranean fever (letter). *Lancet* 1999;353:1415.
33. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndiovan E, Papazian M, Sarkisian A, Babloyan A, Boissier B. Identification of MEFV-Independent Modifying Genetic Factors for Familial Mediterranean Fever. *Am. J Hum Genet* 2000;67:1136-1143.

34. Tekin M, Yalçinkaya F, Cakar N, Mısırlıoğlu N, Tastan H, Tümer N. MEFV mutations in multiplex families with Familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet* 2000;57:430-434.
35. Pasa S, Altıntaş A, Devecioğlu, Cil T, Danis R, İsi H, Bayan K, Tuzun Y, Ecer S, Batun S, Ayyıldız O. Familial Mediterranean fever gene mutations in the Southeastern region of Turkey and their phenotypical features. *İnforma* 2008;15(1):49-53.
36. Çelikel B, Yalçinkaya F, Ekim M. Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenezi. *Türkiye klinikleri J Pediatr* 2006;15:151-155.
37. Çobankara V, Balkarlı A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pam Med J* 2011;4(2):86-98.
38. Tunca M, Cherit B. Familial Mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:49-52.
39. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genet* 1997;17: 25-31.
40. Centola M, Wood G, Fruncht D, Galon J, Aringer M, Farrell C, Kingma DW, Horwitz ME, Mansfield E, Holland SM, O'Shea JJ, Rosenberg HF, Malech HL, Kastner DL. The gene for Familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000;95(10):3223-3231.
41. www.gata.edu.tr/dahilibilimler/gastro/egitim/dersler/3.ppt
42. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, Kastner DL. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2004;11:591-604.
43. Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, NonaT, Masters S, Gumucio D, Nitza G, Kastner D. The Familial Mediterranean fever protien, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-KB through its terminal fragment. *Blood* 2008;12(5):1794-1803.
44. www.mulla.pri.ee
45. www.jleukbio.org/content/90/1/37/F1.small.gif
46. Peynircioğlu B, Yılmaz E. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının moleküler temeli. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006;37:223-229.
47. Tınaztepe K, Gücer S, Bakkaloglu A, Tınaztepe B. Familial Mediterranean fever and polyarthritis nodosa: experience of five pediatric cases. A casual relationship or coincidence? *Eur J Pediatr* 1997;156:505-508.
48. Koçak H, Cakar N, Hekimoglu B, Atakan C, Akkök N, Unal S. The coexistence of Familial Mediterranean fever and polyarthritis. *Pediatr Nephrol* 1996;10(5):631-633.
49. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, Pras M. The changing face of Familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26(3):612-627.
50. Kavak U S, Özen S, 'Ailesel Akdeniz Ateşi'. *Hacettepe Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ Ve Hast. AD. Nefroloji Ün Sted* 2003.
51. Melikoglu M, Özdoğan H, Korkmaz C, Kasapcopur O, Arisoy N, Akkus S, Fresko Z, Yazici H. A survey of phenotype 2 in Familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2000;59:910-913.

52. Kogan A, Shinary, Lidar M, Revivo A, Lamgevitz P, Padeh S, Pras M, Livneh A. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel; high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for carrier. *Am J Med Genet* 2001;102(3):272-276.
53. Ozen S. Familial Mediterranean Fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003;162:449-454.
54. Baskin E, Saatçi U. Familial Mediterranean Fever. *Curr Rheumatol Rev* 2006;2:101-108.
55. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:577-609.
56. Saatçi U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, Topaloğlu R, Arslan S. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997;156:619-623.
57. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean Fever. *Gene Reviews* 2000.
58. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of Familial Mediterranean Fever in children genetically diagnosed with the disease. *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1416-1419.
59. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in Familial Mediterranean fever. *Baillière's Clin Rheumatol* 2000;14(3):477-498.
60. Önen F. Ailevi Akdeniz ateşi artriti. *T Klin İmmunoloji Romatoloji* 2006;2(8):20-24.
61. Ben-cherit E, Levy M. Colchicine:1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59.
62. Özalp D, Yılmaz Ö, Söğüt A, Yüksel H. Ailevi Akdeniz Ateşi ile birliktelik gösteren juvenil ankilozan spondilitli bir olgu. *Dicle tıp dergisi* 2010;37(4):397-400.
63. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of Familial Mediterranean fever. *Q J Med* 1997;90:643-647.
64. Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M. Familial mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:67-69.
65. Ertekin V, Selimoglu A, Pırım I. Familal Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. *Pediatr Int* 2005;47:640-644.
66. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994;21:1708-1709.
67. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system association of Familial Mediterranean Fever. *Am Journal of Gastroenterol* 2003;93:2594-2601.
68. Sidi G, Shinar Y, Livneh A. Protracted febrile myalgia of Familial mediterranean fever. Mutation analysis and clinical correlations. *Scand J Rheumol* 2000;29:174-176.
69. Akpolat T, Yılmaz E, Ozen S, Akpolat I, Danaci M, Kandemir B. M680I(Arm2)/M694V(Med) mutations in a patient with Familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2633-2635.
70. Ozdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur O, Sever L, Çalışkan S, Tuzuner N, Mat C, Yazıcı H. Vasculitis in Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol* 1997; 24: 323-327.

71. Majeed H.A, Al-Qudah A.K, Qubain H, Shahin H M. The clinical patterns of myalgia in children with Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 2000 Oct;30:138-143.
72. Eshel G, Zemer D, Bar-Yochai A. Acute orchitis in Familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1988;109:164-165.
73. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, Bassoy Y, Yilmaz E. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in Familial mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:509-514.
74. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestation of Familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol* 1993;9:301-302.
75. Korkmaz C, Ozdoğan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61:79-81.
76. Yildirim K, Karatay S, Cetinkaya R, Uzkeser H, Erdal A, Capoglu I, Erdem F. Bone mineral density in patients with Familial mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2010;30:305-308.
77. Özçakar Z, Yalçinkaya F, Cakar N, Acar B, Bilgic Ae, Uncu N, Kara N, Ekim M, Kasapçopur O. Application of the new pediatric criteria and Tel Hashomer criteria in heterozygous patients with clinical features of FMF. *Eur J Pediatr* 2011;170(8):1055-1057.
78. Kone-Paut I, Hentgen V, Touitou I. Current data on Familial mediterranean fever. *Joint Bone Spine* 2011;78:111-114.
79. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Loar A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. *Arth Rheum* 1994;37:1804-1811.
80. Yalçinkaya F. Romatoloji. Hasaoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. *Temel Pediatri*. 1. Baskı, Ankara: Ayrıntı basımevi, 2010:1331-1334.
81. Livneh A. The role of diagnostic criteria in Familial mediterranean fever. *International Conference 3-7 May, 2000 Antalya, Turkey (lecture)*, p:37-41.
82. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Cherit A, Shtrasburg S, Rabinovitz E, Livneh A. Evaluation of Disease Severity in Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 2005;57-63.
83. Delibas A, Oner A, Balcı B, Demircin G, Bulbul M, Bek K, Erdogan O, Baysun S, Yilmaz E. Genetic risk factors of amyloidogenesis in Familial Mediterranean Fever. *Am J Nephrol* 2005;25:434-440.
84. Keleş S, Özdemir C, Bahçeciler N, Barlan I. Periyodik ateş sendromları. *Güncel Pediatri* 2007;5:57-61.
85. Keser G. Akut faz reaktanları. *İç hastalıkları kongresi* 2009:182-184.
86. Skinner M. Protein AA/SAA. *J Int Med* 1992;232:513-514.
87. Gedalia A. Hereditary periodic fever syndromes. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18.Baskı, Unites States of America: Saunders Elsevier, 2007:1029-1031.
88. Yalçinkaya F, Tekin M, Çakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *Q J Med* 2000;93:681-684.

89. Ureten K, Gonulalan G, Akbal E, Guneş F, Akyurek O, Ozbek M, Oztürk M. Dermographic, clinical and mutational characteristics of Turkish Familial mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int* 2010;30:911-915.
90. Bakkaloglu A, Duzova A, Balci B, et al. Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial mediterranean fever in the Turkish population. *J Rheumatol* 2004;31(6):1139-1142.
91. Bakkaloglu A, Duzova A, Balci B, theeffect of SAA1, SAA2 polymorphisms on renalamyloidosisand A-SAA levels in patientswith FMF. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:80.
92. Atagunduz M, Tuglular S, Kantarcı G, Akoglu E, Direskeneli H. Association of FMF-Related (MEFV) point mutations with secondary and FMF amyloidosis. *Nephron Clin Pract* 2004;96:131-135.
93. Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1721-1725.
94. www.cocuknefroloji.com/FMF.htm
95. Kallnich T, Haffner D, NiehuesT, Huss K, Lainka E, Neudorf U, Schaefer C, Stojanoy S, Timmann C, Keitzer R, Ozdogan H, Ozen S. Colchicine use in children and adolescents with Familial mediterranean fever: literatüre review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119:474-483.
96. Kastner DL. Intermittent and periodic arthritic syndromes. A textbook of rheumatology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;1400-1437.
97. Gattorno M, Federici S, Antonietta M, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, Martini A. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol* 2008;28:73-83
98. Ben-cherit E, Toutou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Semin Arthritis Rheum* 2009;61(10):1447-1453.
99. Scott JP, Montgomery R. Platelet and Blood Vessel Disorders. Hereditary periodic fever syndromes. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18 th ed, Unites States of America: Saunders Elsevier, 2007:2081-2089.
100. Kaushansky K, Roth GJ. In:Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11 th ed. Philadelphia: LipingottWilliams&Wilkins, 2004:605-650.
101. Yıldız İ. Kan sayımında otomasyon parametreleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2001;117-125.
102. Tiraje C. Trombosit fonksiyon bozuklukları ve vasküler nedenli kanamalar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2003;36:37-60.
103. www.mustafaaltinisik.org.uk/M142.ppt
104. Nurden A. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2011;105(1):13-33.
105. Stenberg PE, Hill RJ. Trombosit and Megakaryocytes. *Wintrobe's Clinical Haematology*. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. 10th edition. MASS 63 publishing. Vol 1, 615-660, 1999.
106. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-161.

107. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15: 1-15.
108. 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(7):379-387.
109. 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.
110. Thompson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR. Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood* 1983;62: 487-494.
111. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, Kosar A, Yetkin E, Oztürk M, Karaaslan Y, Kirazlı S. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
112. Paulus JM. Platelet size in man. *Blood* 1975;46:321-334.
113. Schoene N W. Design Criteria: tests used to assess platelet function. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1665–1668.
114. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13(5-6):301-306.
115. Yazar B. Nefrotik sendromlu çocuklarda ortalama trombosit hacminin klinik önemi. Uzmanlık Tezi, Ankara: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008.
116. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of platelet volume using a variety of different anticoagulant and antiplatelet mixtures. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:431-436.
117. Bath W. The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993;70:687-690.
118. Evans GO, Smith DEC. Further observations concerning MPV measurement. *Am J Clin Pathol* 1986;86:126-127.
119. Thompson CB, Diaz DD, Quinn PG, Lapins M, Kurtz SR, Valeri CR. The role of anticoagulation in the measurement of platelet volumes. *Am J Clin Pathol* 1983;80(3):327-332.
120. Mc Shine RL, Sibinga S, Brozovic B. Differences between the effects of EDTA and citrate anticoagulants on platelet count and mean platelet volume. *Clin Lab Haematol* 1990;12(3):277-285.
121. Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution:a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987;58:714-717.
122. Pizulli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B. Changes in platelet size and count in unstable anjina compared to stable anjina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998;19(1):80-84.
123. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Devkin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med* 1983;101:205-213.
124. Cox D. Methods for Monitoring Platelet Function. *Am Heart J* 1998;135:160-169.
125. Marai I, Levi Y, Shoenfeld Y. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Harefuah* 2001;140:1177-8

126. Hyams J. Inflammatory bowel disease. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics, 18.Baskı, Unites States of America: Saunders Elsevier, 2007:1575-1585.
127. Basar Ö, Ertugrul I, Ataseven H, Ibis M, Yüksel I, Uçar E, Dağlı Ü. İnflamatuvar barsak hastalıklarında ortalama trombosit hacmi ölçümünün hastalık aktivitesi ile ilişkisi. Yeni Tıp Dergisi 2007;24:1-43.
128. 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(3):776-781.
129. Yoshida H, Granger N. İnflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. Inflamm Bowel Dis 2009;15(8):1245-1255.
130. Hamuryudan V. Romatoid Artrit. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2003;34-19-29.
131. Gasparyan AY, Sandoo A, Kalinoglu A, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF alpha therapy. Rheumatol Int 2010;30:1125-1129.
132. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2002;31: 251-259.
133. Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmune diseases. Haematologica 1997;82:375-381.
134. 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.
135. Acikgoz N, Karıncaoglu Y, Ermis N, Yagmur J, Atas H, Kurtoglu E, Cansel M, Barutcu I, Pekdemir H, Ozdemir R. Increased mean platelet volume in Behçet's disease with thrombotic tendency. Tohoku J Exp Med 2010;221:119-123.
136. Lee W, Kim T. Is mean platelet volume increased in Behçet's disease with thrombosis?. Tohoku J Exp Med 2010;222:225-226.
137. Martinez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. Allergy Clin Immunol 1999;104:169-174.
138. Mochizuki H, Shigeta M, Arakawa H, Kato M, Tokuyama K, Morikawa A. Bronchial hyperresponsiveness before and after the diagnosis of bronchial asthma in children. Pediatrics 2000; 106: 1442-1446.
139. Özbağ A. Astımlı çocuklarda hışırtı fenotiplerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası MPV'nin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,2010.
140. Tuncel T, Uysal P, Hocaoglu A, Erge D.O, Karaman O, Uzuner N. Change of mean platelet volume values in asthmatic children as an inflammatory marker. Allergol Immunopathol 2011.
141. Aslan A, Doğru D, Özçelik U. Akut respiratuar distres sendromu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004;47:209-221.

142. Canpolat F E, Yurdakök M, Armangil D, Yiğit S. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2009;51:314-316.
143. Bakkaloğlu A. Nefrotik sendrom. *Güncel Pediatri Dergisi* 2006;4:36-40.
144. Yazar B. Nefrotik sendromlu çocuklarda ortalama trombosit hacminin klinik önemi. Uzmanlık Tezi, Ankara: Başkent üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008.
145. Wasilewska AM, Zoch-Zwiers WM, Tomaszewska B, Biernacka A. Platelet-derived growth factor and platelet profiles in children nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:36-41.
146. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between platelet phospholipid and mean platelet volume in healthy man. *Lipids* 2002;37: 901-906.
147. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409-1411
148. Trowbridge EA, Martin JF. The trombosit volume distribution:a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987;58:714-717.
149. Nadar SK, Blann AD, Kamath S, Beevers DG, Lip GY. Platelet Indexes in Relation to Target Organ Damage in High-Risk Hypertensive Patients: A Substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J AM Coll Cardiol* 2004;44:415-422.
150. Lande K, Os I, Kjeldsen,. Increased platelet size and release reaction in essential hypertension. *J Hypert* 1987;5:401-406.
151. Laufs U, Gertz K, Huang P. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31:2437-2449
152. Cengiz A. Sepsis patogenezi. *Çocuk Enf Derg* 2007;1:63-65.
153. Van der Lelie J, Von dem Borne AK. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol* 1983;36:693-696
154. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005;59(8):981-982.
155. Arslan E, Yakar T, Yavaşoğlu I. The effect of smoking on mean platelet volume and lipid profile in young male subjects. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8(6):422-425.
156. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, Coppa M, Abbate R, Gensini GF, Neri Serneri GG. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosit from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research* 1988;50:593-604.
157. Inal A, Yılmaz M, Kendirli S, Atintas D, Karakoc G. The clinical and genetrical features of 124 children with Familial Mediterreanean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatol Int* 2009;29:1279-1285.
158. Makay B, Türkyılmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with Familial mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2009;28:975-978.
159. Yalçınkaya F, Ozen S, Ozçakar Z, Aktay N, Çakar N, Düzova A, Kasapçopur O, Elhan A, Doğanay B, Ekim M, Kara N, Uncu N, Bakkaloğlu A. A new set of criteria fort he diagnosis of Familial Mediterreanean fever in childhood. *Rheumatol* 2009;48:395-398.

160. Savgan-Gürol E, Kasapçopur O, Hatemi S, Ercan O, Çalışkan S, Sever L, Ozdoğan H, Arisoy N. Growth and IGF-1 levels of children with familial Meditererranean fever on colchicine treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(24):72-75.
161. Zung A, Barash G, Zadik Z, Barash J. Familial Meditererranean fever and growth: effect of disease severity and colchicine teratment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:155-160.
162. Özçakar Z, Kadioğlu G, Şıklar Z, Kavaz A, Aksanal F, Berberoğlu M, Ekim M, Ocal G, Yalçinkaya F. The effect of colchicine on physical growth in children with Familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2010;169:825-828.
163. Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, Kamalı S, Dalkılıç E, Gul A, Ocal A, Aral O, Konice M. Characteristics of patients with adult-onset Familial Meditererranean fever in Turkey: analysis of 401 cases. *Int J Clin Pract* 2005;59(2):202-205.
164. Ergüven M, Üçel R, Cebeci A, Pelit M. Ailevi Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. *Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:283-290.
165. Yılmaz R, Ozer S, Ozyurt H, Erkorkmaz U, Sahin S. Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children. *J Child Health* 2009;45:641-645.
166. Arica S, Özer C, Arica V, Krakuş A, Çelik T, Güneşçar R. Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011.
167. Yüksel S, Ekim M, Özçakar Z, Yalçinkaya F, Acar B, Öztuna D, Akar N. The value of procalcitonin measurments in children with Familial Meditererranean fever. *Rheumatol Int* 2011;11:296-300.
168. Coban E, Adanır H. Platelet activation in patients with Familial mediterranean fever. *Platelets* 2008;19(6):405-408.
169. Canpolat F, Akpınar H, Eskioglu F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2010;29:325-328.
170. Bessman DJ, Williams LJ, Glimer PR. Platelet size in health and haematologic disease. *Am J Clin Pathol* 1982;78:150-153.