

# Ailesel Akdeniz Ateşli Çocuklarda Genotipin Plazma ve İdrar Adrenomedulin Düzeylerine Etkisi

## Effect of Genotype on Plasma and Urinary Adrenomedullin Levels in Children with Familial Mediterranean Fever

Doç.Dr. Süleyman KALMAN,<sup>a</sup>  
Doç.Dr. Onur SAKALLIOĞLU,<sup>a</sup>  
Yrd.Doç.Dr. İlker DOĞRU,<sup>b</sup>  
Prof.Dr. Davut GÜL,<sup>c</sup>  
Doç.Dr. Faysal GÖK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Nefrolojisi BD,  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi,  
Ankara

<sup>b</sup>Moleküler Biyoloji Bölümü,  
İnönü Üniversitesi Fen Fakültesi,  
Malatya

<sup>c</sup>Tıbbi Genetik AD,  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 06.05.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 01.11.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Doç.Dr. Süleyman KALMAN  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi,  
Çocuk Nefrolojisi BD,  
Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
suleymankalman@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), ateş ve serozit ataklarıyla karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Hastalığın en önemli komplikasyonu olan renal amiloidoz prognozu da belirler. Üzerinde halen çelişkiler olmakla birlikte M694V homozigot mutasyon varlığı amiloidoz için risk faktörüdür. Adrenomedulin (ADM) ise potent bir vazodilatör ve sitoprotektif peptittir. Behçet hastalığı, Henoch-Schönlein purpurası gibi inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rolü olabileceği ve AAA'lı çocuk hastalarda plazma düzeylerinin yüksek olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmanın amacı M694V homozigot AAA'lı hastalarla, diğer genotiplere sahip hastaların plazma ve idrar ADM düzeylerini karşılaştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya yaş ortalamaları 9,2±4,7 yıl arasında değişen 37 hasta alındı. On altı hasta M694V homozigot mutasyona (Grup I), 10 hasta M694V birleşik heterozigot mutasyonlara (Grup II), 11 hasta M694V dışı birleşik heterozigot mutasyonlara (Grup III) sahipti. Kan ve idrar örnekleri alındığı anda hastaların hiçbirinde AAA atağı yoktu. **Bulgular:** Plazma ADM düzeyleri M694V homozigot olgularda 26,83±5,71 pmol/mL olarak Grup II ve Grup III'ten yüksek saptandı (23,25±3,28 pmol/mL, 22,80±3,90 pmol/mL; p=0,032, p=0,026). Grup II ile Grup III arasında ise fark saptanmadı (p=0,228). İdrar ADM düzeyleri karşılaştırıldığında ise üç grup arasında fark görülmedi. (Grup I: 18,58±2,37, Grup II: 17,84±3,36, Grup III: 17,96±3,46 pmol/mg kreatinin). Beyaz küre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, fibrinojen düzeyleri de farklı bulunmadı. **Sonuç:** Adrenomedulinin, AAA'da immüno-inflamatuvar süreçteki rolünü belirlemek, subklinik inflamasyonunun M694V homozigot mutasyonu ve yüksek plazma ADM düzeyleri ile birlikteliğini kanıtlamak için daha fazla olguyu içeren çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Adrenomedulin; ailesel akdeniz ateşi; genotip

**ABSTRACT Objective:** Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive disease characterized with fever and serositis episodes. Renal amyloidosis which is the most important complication of the disease also determines prognosis. Although it is still conflicting, M694V homozygosity is a risk factor for amyloidosis. Adrenomedullin (ADM) is a potent vasodilator and a cytoprotective peptide. It has been proposed that it may have a role in pathogenesis of inflammatory diseases like Behçet's disease, Henoch-Schönlein purpura and its plasma levels are high in pediatric patients with FMF. The aim of this study is to compare plasma and urinary ADM levels of FMF patients who exhibit M694V homozygosity and the patients who have other genotypes. **Material and Methods:** A total of 37 patients with a mean age of 9.2±4.7 years were included in the study. Sixteen patients had M694V homozygous mutation (Group I), 10 patients had M694V compound heterozygous (Group II), and 11 patients had other/other mutations (Group III). No patients had an FMF attack at the time of evaluation. **Results:** Plasma ADM levels in Group I (26.83±5.71 pmol/mL) were higher than Group II and Group III (23.25±3.28 pmol/mL, 22.80±3.90 pmol/mL; p=0.032, p=0.026, respectively). There were no differences between Group II and Group III (p=0.228). A difference could not be found between three groups in terms of urinary ADM levels (Group I: 18.58±2.37, Group II: 17.84±3.36, Group III: 17.96±3.46 pmol/mg creatinine). White blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, fibrinogen levels were also similar among the groups. **Conclusion:** It was concluded that further studies including more cases were needed to determine the role of adrenomedullin in immunoinflammatory process of FMF and to prove coexistence of subclinical inflammation with M694V homozygous mutation and high ADM levels.

**Key Words:** Adrenomedullin; familial mediterranean fever; genotype

doi: 10.5336/medsci.2011-24628

Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(2):453-8

**A**ilesel Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan febril ataklar, peritonit, plörit ve sinovitle karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Özellikle Türk, Arap, Ermeni ve Yahudi popülasyonlarında sık rastlanır. Amiloidoz, hastalığın en önemli komplikasyonudur. AAA'da M694V homozigotluğunun, erkek cinsiyetin, serum amiloid A-1 (SAA-1) genindeki alfa/alfa genotipinin amiloidoz için risk faktörleri olabileceği düşünülmektedir.<sup>1-3</sup>

Adrenomedulin (ADM), ilk olarak feokromositoma dokusundan elde edilmiş vazorelaksan bir peptittir. Vasküler tonusu düzenleme rolü yanında, çeşitli durumlarda inflamatuvar olaylara katkıda bulunabilir. Tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$  ve interlökin (IL)-1 gibi proinflamatuvar sitokinler, vasküler endotel hücrelerden ve vasküler düz kas hücrelerinden ADM yapım ve sekresyonunu uyarır. Bu faktörlerin uyarılmasıyla endokrin dışı hücrelerden salınan ADM, artık yeni nesil biyolojik aktif peptit gibi sınıflandırılmaya başlanmıştır.<sup>4,5</sup> Hipoksi veya inflamasyon esnasındaki ekspresyonu ve sekresyonu arttığı için biyolojik aktif peptit olmaktan başka özel işlevlerinin bulunduğu da akla gelmektedir. Dolaşımdaki vazoaaktif etkileri ve lokal enfeksiyonların önlenmesindeki antimikrobiyal etkileri sayesinde konak savunmasına katkıda bulunmaktadır.<sup>6</sup> Endotel ve damar düz kas hücrelerinde reseptör ekspresyonu ve burardan salgılanması parakrin fonksiyonu olduğunu gösterir.<sup>7</sup> TNF- $\alpha$ , IL-1 ve lipopolisakaritler, endotel ve kas hücrelerine ilaveten monosit ve makrofajlardan da ADM salınımını artırır.<sup>8</sup> Plazma ADM düzeyleri romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus (SLE), sistemik skleroz gibi kolajen doku hastalıklarında, Henoch-Schönlerin purpurası (HSP) ve Behçet hastalığı gibi vaskülitlerde de yüksek bulunmuştur.<sup>9-11</sup>

AAA, patogenezinde immün regülasyon dengesizliklerinin rol aldığı bir hastalıktır. Balat ve ark., AAA'da subklinik inflamasyonun devam ettiğini, dolayısıyla AAA'lı hastalarda ataksız dönemlerde de plazma ADM düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğunu göstermişlerdir.<sup>12</sup>

Buna göre, AAA'da proinflamatuvar sitokinlerin artışı göz önüne alındığında, ADM yapımının ve sekresyonunun bu inflamatuvar sitokinler aracılığıyla olabileceği düşünebilir.

ADM'nin sitoprotektif ve antiproliferatif etkileri özellikle mezangial hücrelerde gösterildiğinden, artmış ADM düzeyleri ataksız dönemdeki AAA hastalarında subklinik inflamasyona karşı koruyucu bir etkiye sahip olabilir.<sup>13</sup> Böylece, ADM'nin sitoprotektif bir peptit olarak AAA'da fizyopatolojiye katılımı olasıdır.

Ayrıca, böbrek fonksiyonlarını bozan glomerülopatilerde ekskresyon defektine bağlı olarak ADM'nin idrar düzeylerinin azaldığı, akut pyelonefrit gibi inflamasyon durumlarında aşırı oranlarda arttığı gösterilmiştir.<sup>14,15</sup> Bu sonuçlar, ADM'nin vazoaaktif fonksiyonu yanında, antiproliferatif, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkileri gibi çok yönlü etkilerini desteklemektedir.

Biz bu çalışmada, AAA'da negatif bir prognostik role sahip olduğu düşünülen M694V mutasyonlu olgularla, diğer mutasyonlara sahip olguların plazma ve idrar ADM düzeylerini karşılaştırarak, genotipin ADM düzeyleri üzerine etkisini saptamayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya yaş ortalamaları 9,2 $\pm$ 4,7 yıl (6-14 yaş) arasında değişen, 17'si kız, 20'si erkek 37 AAA'lı hasta alındı. Olguların tanısı Tel-Hashomer kriterlerine göre konmuştu (Tablo 1).<sup>16</sup> MEFV (Mediterranean FeVer) gen mutasyonları ve akut faz reaktanı yükseklikleri ile de AAA tanısı desteklenmişti. On altı hasta M694V homozigot mutasyona (Grup I), 10 hasta M694V birleşik heterozigot mutasyonlara (Grup II), 11 hasta M694V dışı birleşik heterozigot mutasyonlara (Grup III) sahipti.

**TABLO 1:** Tel Hashomer Kriterleri.<sup>16</sup>

TABLO 1: Tel Hashomer Kriterleri. <sup>16</sup>	
<b>Majör</b>	
1.	Tekrarlayıcı ateşle birlikte peritonit, sinovit veya plevrit
2.	Predispoze bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz
3.	Kolşisin tedavisi ile düzelme
<b>Minör</b>	
1.	Tekrarlayıcı ateş epizodları
2.	Erizipel benzeri eritem
3.	Birinci derece akrabalarda AAA

Kesin tanı: 2 majör veya bir majör 2 minör kriter.

Kan ve idrar örnekleri alındığı anda hastaların hiçbirinde AAA atağı ya da herhangi bir enfeksiyon yoktu. Kan basıncı değerleri ve böbrek fonksiyon testleri ile idrar bulguları normal düzeylerde idi. Hastaların beyaz küre (BK) sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeyleri Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışıldı. Tam kan analizinde flow sitometri yöntemi kullanılırken, ESH kapalı sistemde sitratlı kanla, CRP nefelometrik yöntemle, fibrinojen plazmada kinetik yöntemle çalışıldı. Referans değerler Tablo 2'de verildi.

ADM çalışılacak kanlar heparinli, idrarlar ise sodyum tetra borik asit (0,5 g/L) içeren tüplere alındı. Örneklerin sabah, aç karnına alınmasına dikkat edilerek, diyetdeki nitrojenin ölçüm üzerine etkisi ortadan kaldırıldı. Kan ve idrar ADM ölçümleri için alınan örnekler derin dondurucuda -80°C'de bekletildikten sonra toplu olarak çözündürüldü. Plazma ve idrar ADM düzeyleri yüksek frekanslı likid kromografi (HPLC) yöntemi ile çalışıldı. HPLC'de kolon olarak Supercosil C18 vardı. %60 asetonitril ve %0,1 trifloroasetik asit eklenerek çalışma yapılırken, standartizasyon için rat ADM'i (Phoenix Pharmaceuticals) kullanıldı. Plazma ADM sonuçları pmol/mL, idrar ADM sonuçları ise pmol/mg kreatinin olarak verildi.

Olguların klinik bulgularının başlangıç yaşı, tanı yaşı, tanıdaki gecikme ve kolşisin kullanım sü-

releri ile kolşisin dozları saptandı. Hastalara uygulanan kolşisin dozunu belirlemede Kallinich ve ark.nın geliştirdiği Sheba Tıp Merkezi tarafından önerilen konsensus temel alındı.<sup>17</sup> Buna göre beş yaş altındaki hastalara 0,5 mg/gün, 5-10 yaşındaki hastalara 1 mg/gün, 10 yaş üzerindeki hastalara da 1,5 mg/gün kolşisin uygulanmasına çalışıldı. Ancak klinik bulguların ağırlığı, atak sıklığı ve şiddetine göre bu dozlarda gerektiğinde değişiklikler de yapıldı.

Çalışma için etik kurul onayı ve olguların ailelerinden onam formları alındı.

İstatiksel analizde, Kolmogrov-Simornov testine göre değişkenlerin normal dağılıma uymadığı gösterilmiş olup, Kruskal-Wallis testi yapıldıktan sonra Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi uygulandı. İkişerli karşılaştırmalar için  $p < 0,017$ , tüm grup karşılaştırmasında  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama ve standart sapma ile birlikte ortanca değer (median) ve çeyrekler arası aralık (interquartile range, IQR) olarak belirtildi.

Plazma ve idrar ADM düzeyleri ile kolşisin dozu, kullanma süresi, AAA başlangıç yaşı, tanı yaşı ve tanıdaki gecikme süresi arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile hesaplandı. İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 15,0, Chicago, IL, USA programı kullanıldı.

**TABLO 2:** Genotiplere göre oluşturulmuş üç farklı grupta BK sayısı, ESH ve akut faz reaktanlarının karşılaştırılması.\*

	Grup I (n:16)	Grup II (n:10)	Grup III (n:11)	Grup I ile II'nin karşılaştırılması p değerleri	Grup I ile III'ün karşılaştırılması p değerleri	Grup II ile III'ün karşılaştırılması p değerleri
BK sayısı (mm <sup>3</sup> ) (4000-10000)	6800±450 6650	7200±645 6890	6620±436 6510	0,402	0,506	0,118
ESH (mm/s) (<15)	14,8±2,5 13,9	16,2±2,8 15,8	13,5±2,9 12,9	0,212	0,315	0,210
CRP (mg/dl) (0-6)	5,6±1,8 5,4	5,4±0,9 5,3	5,3±1,2 5,1	0,346	0,608	0,488
Fibrinojen (mg/dl) (200-400)	264,50±17,40 256	234,80±22,58 230	280,25±46,20 266	0,178	0,198	0,347

\*Ortalama ve standart sapma ile birlikte ortanca (median) değerler verilmiştir.

## BULGULAR

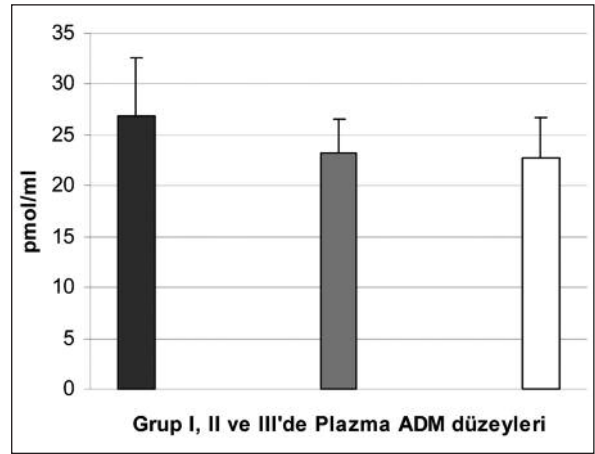
Üç grup arasında yapılan karşılaştırmada BK sayısı, ESH, CRP ve fibrinojen düzeyleri arasında fark bulunmadı (Tablo 2).

M694V/M694V mutasyonu olan olgularda (Grup I) plazma ADM düzeyleri ortalama  $26,83 \pm 5,71$  pmol/mL (median: 26,67 pmol/mL, çeyrekler arası fark=IQR: 6,7), M694V birleşik heterozigot mutasyonlara sahip olgularda (Grup II) plazma ADM düzeyleri ortalama  $23,25 \pm 3,28$  pmol/mL (median: 24,05 pmol/mL, IQR: 4,44) saptanırken, M694V dışı birleşik heterozigot mutasyonları olan olgularda (Grup III) ortalama  $22,80 \pm 3,90$  pmol/mL (median: 22,46 pmol/mL, IQR: 3,84) saptandı. Grup I ve II ile Grup I ve Grup III'te plazma ADM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Şekil 1). İdrar ADM düzeyleri arasında ise üç grup arasında fark bulunmadı [(Grup I:  $18,58 \pm 2,37$  pmol/mg kreatinin (median: 18,67, IQR: 5,04), Grup II:  $17,84 \pm 3,36$  pmol/mg kreatinin (median: 17,25 IQR: 3,43), Grup III:  $17,96 \pm 3,46$  pmol/mg kreatinin (median: 16,39, IQR: 3,30)] (Şekil 2).

Olguların hastalık başlangıç yaşı 3,95 (1,5-11) yıl, tanı konulma yaşı 5,55 (2-12) yıl, tanının gecikme süresi 1,65 yıl (3 ay-7 yıl), kolşisin kullanma süreleri 3,34 yıl (1-12 yıl) olarak bulundu. Kolşisin dozları yönünden hastalar sınıflandırıldığında; dört olgunun 1,5 mg/gün, 21 olgunun 1 mg/gün, 12 olgunun 0,5 mg/gün kolşisin kullandığı saptandı. Kolşisini 1,5 mg/gün dozunda kullanan hastaların dördü de M694V homozigot mutasyona sahipti.

Plazma ADM düzeyi ile kolşisin dozu arasında korelasyon bulunmadı ( $r=0,161$ ,  $p=0,341$ ), aynı şekilde plazma ADM düzeyleri kolşisin kullanma süresi ile de korelasyon göstermedi ( $r=0,300$ ,  $p=0,071$ ). Ancak, plazma ADM düzeyleri ile AAA başlangıç yaşı arasında ( $r=-0,344$ ,  $p=0,037$ ) ve AAA'nın tanı yaşı arasında korelasyon saptandı ( $r=-0,435$ ,  $p=0,007$ ). Tanının gecikme süresi ile plazma ADM düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ( $r=0,044$ ,  $p=0,796$ ).

İdrar ADM düzeyleri ile hastalık başlangıç yaşı ( $r=-0,117$ ,  $p=0,490$ ), tanı yaşı ( $r=-0,229$ ,  $p=0,173$ ),

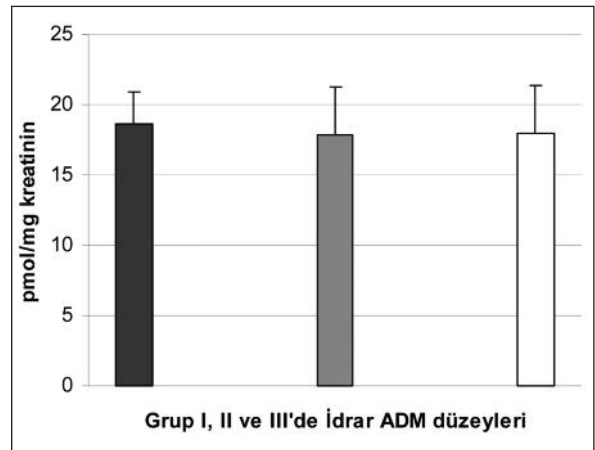


ŞEKİL 1: Genotiplere göre oluşturulmuş üç farklı grupta plazma ADM düzeylerinin karşılaştırılması;

Grup I ile Grup II'nin karşılaştırılması  $p=0,032$

Grup I ile Grup III'ün karşılaştırılması  $p=0,026$

Grup II ile Grup III'ün karşılaştırılması  $p=0,228$ .



ŞEKİL 2: Genotiplere göre oluşturulmuş üç farklı grupta idrar ADM düzeylerinin karşılaştırılması;

Grup I ile Grup II'nin karşılaştırılması  $p=0,158$

Grup I ile Grup III'ün karşılaştırılması  $p=0,196$

Grup II ile Grup III'ün karşılaştırılması  $p=0,342$ .

tanıda gecikme süresi ( $r=-0,70$ ,  $p=0,106$ ), kolşisin dozu ( $r=0,23$ ,  $p=0,895$ ) ve kolşisin kullanma süresi ( $r=0,66$ ,  $p=0,697$ ) arasında da korelasyon saptanmadı.

## TARTIŞMA

Ülkemizde AAA mutasyonları üzerine yapılan çalışmalarda M694V'nin en sık görülen mutasyon olduğu saptanmakla birlikte, bu mutasyonun renal

amiloidozla birlikteliği konusundaki yayınlar çelişkidir.<sup>18</sup> Albayrak ve ark. M694V mutasyonunu 105 erişkin hastada %26'yla en yüksek oranda saptamışlar, ancak renal amiloidozu ne bu mutasyona sahip hastalarda ne de diğer mutasyonlularda gösterememişlerdir.<sup>19</sup> Buna karşın Soylemezoglu ve ark. 222 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, M694V homozigotluğunun kolşisin tedavisine yanıtızlık, proteinüri ve amiloidoz oluşma riski açısından diğer mutasyonlara göre öne çıktığını göstermişlerdir.<sup>20</sup> Yurdumuzun değişik coğrafi bölgelerinden yapılan çalışmalarda M694V allelinin ve homozigotluğunun baskınlığı sık görülmektedir.<sup>21-23</sup> Amiloidozun AA tipinin, AAA atağı ve/veya pozitif aile öyküsü olmaksızın fenotip II olgularında korkulan bir sonuç olduğu bilinmektedir. Böyle bir olguda, Yıldız ve ark. tarafından M694V homozigotluğu gösterilmiştir.<sup>24</sup> Türk popülasyonu dışındaki popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda da M694V mutasyonunun amiloidoz riskini arttırdığı ortaya konulmuştur.<sup>25,26</sup> Ancak, M694V mutasyonu ile birlikte ya da ondan bağımsız olarak erken başlangıçlı AAA'nın, tanıdaki gecikmenin ve AAA veya amiloidoz için pozitif aile öyküsünün önemli risk faktörleri olduğu belirlenmiştir.<sup>18</sup>

Bazı çalışmalarda, AAA'lı hastalarda ataksız dönemlerde de dolaşımdaki lökositlerde TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiş, bu durumun subklinik inflamasyonla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.<sup>27</sup>

Balat ve ark., AAA'lı çocuklarda ADM'nin immüno-inflamatuar süreçte rol oynayabileceğini, bu hastalarda ataklar arası dönemde de subklinik inflamasyonun devam etmesi nedeniyle kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olan plazma ADM düzeylerinin etkisinin koruyucu ya da zedelenmeyi attırıcı olup olmadığını belirlemek için ileri çalışmalara gereksinim olduğunu göstermişlerdir.<sup>13</sup>

Bizim çalışmamızda M694V homozigot hastalarda plazma ADM düzeyleri, heterozigot M694V mutasyonu ve diğer mutasyonları taşıyan iki gruptan daha yüksek bulundu. Bu durumun M694V'nin AAA'daki negatif prognostik önemini destekleyebileceği düşünüldü. İdrar ADM değerleri açısından da üç grup arasında fark bulunamadı. Bunun da, olguların tamamının idrar bulgularının ve böbrek fonksiyonlarının henüz normal düzeylerde olması ile açıklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda, AAA'nın başlangıç yaşının ve tanı yaşının düşüklüğü ile plazma ADM düzeyleri arasında korelasyon saptandı. Bu durum AAA'da tanı yaşının düşüklüğünün hastalık prognozu için olumsuz bir faktör olabileceğini öne süren Tunca ve ark.'nın erken başlangıçlı AAA'lı olgularda saptadığı artrit, myalji, erizipel benzeri eritem gibi ciddi klinik bulguların anlamlı artışıyla uyumlu bulundu.<sup>18</sup>

Üç grup arasında ortalama BK sayısı, ESH, fibrinojen ve CRP düzeyleri açısından fark bulunmadı. Akut faz reaktanlarının amiloid oluşumunun tahminindeki değeri üzerine yapılan çalışmalarda, özellikle SAA öne çıkmakta, subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği, aynı zamanda M694V homozigotluğu ile birliktelik gösterdiği ve ölçümünün de tanı ve kolşisin dozunu ayarlamakta yardımcı olabileceği iddia edilmektedir.<sup>28</sup> Ancak, çalışmamızda SAA düzeylerine bakma olanağı bulunamadı.

Sonuç olarak, AAA'lı hastalarda M694V homozigot mutasyonun ataksız dönemde de plazma ADM düzeylerinde artış yapabileceği, bu bakımdan tanı ve izlemde önemli olabileceği düşünüldü. Adrenomedulinin, AAA'da immüno-inflamatuar süreçteki rolünü belirlemek ve subklinik inflamasyonunun M694V homozigot mutasyonu ve yüksek plazma ADM düzeyleri ile birlikteliğini kanıtlamak için daha fazla olgu içeren çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varıldı.

## KAYNAKLAR

- Özcarar ZB, Yalcinkaya F. [Familial Mediterranean fever in childhood]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):46-50.
- Kelkitli E, Bilgici B, Tokgöz B, Dilek M, Bedir A, Akpolat I, et al. SAA1 alpha/alpha alleles in amyloidosis. *J Nephrol* 2006;19(2):189-91.
- Bilginer Y, Bakkaloglu A. [Familial Mediterranean fever and amyloidosis]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):33-9.
- Minamino N, Kikumoto K, Isumi Y. Regulation of adrenomedullin expression and release. *Microsc Res Tech* 2002;57(1):28-39.
- Isumi Y, Minamino N, Kubo A, Nishimoto N, Yoshizaki K, Yoshioka M, et al. Adrenomedullin stimulates interleukin-6 production in Swiss 3T3 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;244(2):325-31.
- Allaker RP, Zihni C, Kapas S. An investigation into the antimicrobial effects of adrenomedullin on members of the skin, oral, respiratory tract and gut microflora. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;23(4):289-93.
- Samson WK. Adrenomedullin and the control of fluid and electrolyte homeostasis. *Annu Rev Physiol* 1999;61:363-89.
- Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, et al. Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;207(1):25-32.
- Ureten K, Ozbek M, Öztürk MA, Dogru I, Dogru A, Yürekli M, et al. Circulating adrenomedullin levels in ankylosing spondylitis and Familial Mediterranean Fever. *Joint Bone Spine* 2008;75(3):295-8.
- Islek I, Balat A, Cekmen M, Yürekli M, Muslu A, Sahinöz S, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2003;18(11):1132-7.
- Evereklioglu C, Yurekli M, Er H, Ozbek E, Hazneci E, Cekmen M, et al. Increased plasma adrenomedullin levels in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 2000;201(4):312-5.
- Balat A, İşlek I, Cekmen M, Yürekli M, Tekin D, Muslu A, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with familial Mediterranean fever. *J Paediatr Child Health* 2006;42(5):240-3.
- Elsasser TH, Kahl S. Adrenomedullin has multiple roles in disease stress: development and remission of the inflammatory response. *Microsc Res Tech* 2002;57(2):120-9.
- Kinoshita H, Fujimoto S, Kitamura K, Matsuura Y, Uezono S, Hisanaga S, et al. Increased plasma levels of mature adrenomedullin in chronic glomerulonephritis. *Nephron* 2000;86(3):333-8.
- Kalman S, Buyan N, Yürekli M, Ozkaya O, Bakkaloğlu S, Söylemezoğlu O. Plasma and urinary adrenomedullin levels in children with acute pyelonephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005;10(5):487-90.
- Pras M, Sohar E. Familial Mediterranean fever. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 1<sup>st</sup> ed. St. Louis: Mosby; 1994. p.30.1-30.4.
- Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119(2):e474-83.
- Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(1):1-11.
- Albayrak F, Selcuk NY, Odabas AR, Cetinkaya R, Pirim I. Genotype-phenotype correlation in patients with familial Mediterranean fever in East Anatolia (Turkey). *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14(3):325-8.
- Soylemezoğlu O, Arga M, Fidan K, Gonen S, Emeksiz HC, Hasanoglu E, et al. Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V mutation. *J Rheumatol* 2010; 37(1):182-9.
- Ozalkaya E, Mir S, Sozeri B, Berdeli A, Mutlubas F, Cura A. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies and genotype-phenotype correlations in the Aegean region of Turkey. *Rheumatol Int* 2011;31(6):779-84.
- Yigit S, Bagci H, Ozkaya O, Ozdamar K, Cengiz K, Akpolat T. MEFV mutations in patients with familial Mediterranean fever in the Black Sea region of Turkey: Samsun experience [corrected]. *J Rheumatol* 2008;35(1):106-13.
- Duşunsel R, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoğlu MH, Gürgöze MK, Dunder M. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int* 2008;50(2):208-12.
- Yıldız S, Güçlü A, Yalçın N, Karkucak M, Yağcı AB, Çobankara V, et al. [Is it necessary to perform MEFV gene mutation analysis in patients with secondary amyloidosis without a history familial Mediterranean fever? Case report]. *Türkiye Klinikleri J Nephrol* 2010; 5(2):60-3.
- el-Garf A, Salah S, Iskander I, Salah H, Amin SN. MEFV mutations in Egyptian patients suffering from familial Mediterranean fever: analysis of 12 gene mutations. *Rheumatol Int* 2010;30(10):1293-8.
- Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Yamazaki K, Agematsu K, Matsuda M, et al. Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *J Rheumatol* 2009;36(8):1671-6.
- Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(1):79-81.
- Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B, Tutar E, Güriz H, Elhan AH, et al. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study. *Rheumatol Int* 2007;27(6):517-22.