

# Ailesel Akdeniz Ateşi Olan Çocuklarda Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Önemi

## Clinical Importance of Mean Platelet Volume in Children with Familial Mediterranean Fever

<sup>id</sup> Dilek KONUKSEVER<sup>a</sup>, <sup>id</sup> Esra BASKIN<sup>b</sup>, <sup>id</sup> Kaan Savaş GÜLLEROĞLU<sup>b</sup>, <sup>id</sup> Betül ORHAN KILIÇ<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji BD, Ankara, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET Amaç:** Ortalama trombosit hacminin (OTH), inflamatuvar hastalıkların da dâhil olduğu birçok kronik hastalıkta belirteç olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. Çalışmamızda, Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) olan çocuklarda; hastalık şiddeti, genetik mutasyon türü, atak/ataksız dönemlerin, OTH düzeyleri ile ilişkisini incelemeyi planladık. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, Tel-Hashomer tanı kriterlerine göre AAA tanısı almış 109 çocuk dâhil edildi. Hastalar, Pras skorlama sistemine göre sınıflandırıldı. Hastaların demografik özellikleri, genetik tarama sonuçları, başvuru şikâyetleri ile tam kan sayımı parametreleri, OTH düzeyleri, biyokimyasal testleri, proteinüri miktarları, fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein değerleri, ataklı ve ataksız dönemlerine göre ayrı ayrı kaydedildi. **Bulgular:** Çalışmamıza, toplam 109 (kız/erkek: 58/51) hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması, 9,22±4,28 (minimum-maksimum: 1,1-17,9) yıl idi. Hastaların genetik sonuçları ile hastalık skoru arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Artriti olan hastaların, artriti olmayanlara göre semptom şiddet skorları anlamlı şekilde yüksekti ( $p<0,001$ ). OTH, atak döneminde ataksız döneme göre anlamlı şekilde düşüktü ( $7,92±0,19$ ;  $8,19±0,27$  fL,  $p=0,001$ ). Hastalık ağırlık şiddet skoru en yüksek olanlarda, en düşük OTH düzeyi gösterildi ( $p=0,048$ ). Atak döneminde proteinüri olan hastaların OTH düzeyleri, olmayanlara göre anlamlı düşüktü ( $p=0,03$ ). **Sonuç:** AAA hastalarında; kolay, ucuz ve hızlı bir yöntem olan OTH ölçümünün, atak ve hastalık şiddetini belirlemede destekleyici bir parametre olabileceğini düşünmekteyiz.

**ABSTRACT Objective:** It has been shown that mean platelet volume (MPV) can be used as a marker in many chronic diseases, including inflammatory diseases. In our study, we aimed to examine the relationship between disease severity, genetic mutation, attack/no-attack episodes with MPV levels in children with Familial Mediterranean Fever (FMF). **Material and Methods:** 109 children diagnosed with FMF according to Tel-Hashomer criteria were included in the study. The patients were classified according to the Pras scoring system. Patients demographic characteristics, genetic screening results, admission complaints and complete blood count parameters, MPV levels, biochemical tests, proteinuria amounts, fibrinogen, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein values were recorded separately according to their attack/without attack periods. **Results:** A total of 109 (female/male: 58/51) patients were included in our study. The mean age of the patients was 9.22±4.28 (minimum-maximum: 1.1-17.9) years. A significant relationship between the genetic results of the patients and the disease score could not be shown. Symptom severity scores of patients with arthritis were significantly higher than those without arthritis ( $p<0.001$ ). MPV was significantly lower in the attack period compared to the attack-free period ( $7.92±0.19$ ;  $8.19±0.27$  fL,  $p=0.001$ ). Those with the highest disease severity score showed the lowest MPV level ( $p=0.048$ ). MPV levels of patients with proteinuria during the attack period were lower than those without ( $p=0.03$ ). **Conclusion:** We think that MPV measurement, which is an easy, inexpensive and fast method, can be a supportive parameter in determining the severity of attacks and disease of FMF patients.

**Anahtar Kelimeler:** Ailevi Akdeniz Ateşi; ortalama trombosit hacmi

**Keywords:** Familial Mediterranean Fever; mean platelet volume

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA); ateş ve seröz membranların inflamatuvar atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli, otoimmün bir hastalıktır.<sup>1</sup> Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap toplumlarında daha

sık görülmektedir. Hastalığa 16. kromozomun kısa kolunda bulunan *MEFV* genindeki mutasyonlar neden olmakla beraber gerçek sebep hâlâ bilinmemektedir.<sup>2</sup> Tanı; klinik bulgular esas alınarak konulsa

**Correspondence:** Dilek KONUKSEVER

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** dilekkonuksever@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

**Received:** 16 Jan 2021

**Received in revised form:** 23 Apr 2021

**Accepted:** 12 May 2021

**Available online:** 28 May 2021

2146-8990 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

da *MEFV* geninin saptanmasının ardından gen mutasyon analizi de yardımcı tanı yöntemi olarak gündeme gelmiştir.<sup>3,4</sup> AAA'da inflamatuvar ataklar, 1-3 gün içerisinde kendiliğinden sonlanmakla beraber bazen yakınmaların olmadığı, ataklar arası dönemlerde de subklinik inflamasyon görülebilmektedir.<sup>5</sup> Bu durum ise hastalığın en önemli komplikasyonu olan amiloidozis riskini artırmaktadır.<sup>6</sup> Bu sebeple hastalığın izleminde, inflamasyon düzeylerinin takibi önemlidir. Günümüzde bu amaçla en çok; C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum amiloid A proteini kullanılmaktadır.<sup>5,7</sup> İnflamatuvar süreç, amiloidoz gelişimine sebep olduğundan hastalığa özgü, kolay ulaşılabilir ve erken saptanan inflamatuvar parametreler belirleme çalışmaları devam etmektedir. Bu amaçla gündeme gelen belirteçlerden biride ortalama trombosit hacmidir (OTH).

OTH, tam kan sayımı parametrelerinden biri olup, kişinin ortalama trombosit boyutunu yansıtmaktadır. Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak OTH'nin de yükseldiği gösterilmiştir. Büyük trombositler, daha yoğun granüller içermektedirler. Böylece daha fazla biyokimyasal, fonksiyonel ve metabolik aktivite göstermektedirler.<sup>8,9</sup> İnflamasyonda interlökin-6 başta olmak üzere çeşitli sitokinler, trombopoezi uyarak kemik iliğinden geniş sitoplazmalı, genç trombositlerin salınımını artırmaktadır.<sup>9</sup> Koroner arter hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, diyabet, romatoid artrit gibi pek çok inflamatuvar hastalıkta, OTH düzeylerinin öneme dikkat çeken çalışmalar mevcuttur.<sup>9,10</sup> Bu nedenle OTH'nin, AAA'da sistemik inflamasyonu belirlemede de katkı sağlayabileceği akla gelmektedir.<sup>6,8,11-13</sup>

Bu amaçla araştırmamızda; AAA'lı çocuklarda mutasyon analizi, hastalık şiddeti, hastalığın ataklı ve ataksız dönemlerinin, OTH düzeyleri ile ilişkisini incelemeyi planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma kurulu tarafından onaylanarak (No:E-94603339-604.01.02-7824), Helsinki Dekla-

rasyonu 2008 Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniğinde, 2000-2009 yılları arasında Tel-Hashomer klinik kriterlerine göre AAA tanısı almış olup, düzenli aralıklarla izlenen 113 hasta belirlendi. Hastaların 4'ü, eşlik eden kronik hastalıkları nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalardan 2'si karaciğer sirozu, diğer 2'si ise kronik böbrek yetersizliği (sistemik lupus eritematozus nefriti ve sistinozise bağlı) nedeniyle organ nakli yapılan hastalardı.

Yüz dokuz hastanın anne ya da babasına çalışma ile ilgili bilgileri içeren onay formu okutuldu; onay alındıktan sonra çalışmaya dâhil edildi. Hastaların başvuru anındaki yaşı, tanı yaşı, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, erizipel benzeri eritem, hastalık ağırlık skoru, amiloidoz gelişimi ve genetik analiz sonuçları açısından incelendi. Hastalık şiddet skorlaması; Pras skorlama sistemine göre yapıldı.<sup>14</sup> Laboratuvar parametreleri olarak hemoglobin, beyaz küre, trombosit sayıları, OTH, kan üre azotu [blood urea nitrogen (BUN)], kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), ESH, CRP, fibrinojen ve proteinüri düzeyleri kaydedildi. Ataklı ve ataksız dönemlerde yapılmış olan tetkikleri ayrı ayrı kaydedildi.

İdrar değerlendirmesinde, spot idrar protein/kreatinin oranının 0,2-2 arasında olması, orta düzeyde proteinüri; 2'nin üzerinde olması ise nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edildi. Yirmi dört saatlik idrarda ise 4-40 mg/m<sup>2</sup>/saat düzeyindeki protein atılımı orta; 40 mg/m<sup>2</sup>/saat'in üzerindeki değerler ise nefrotik düzeyde proteinüri olarak tanımlandı.

Tam kan sayımları ve OTH düzeyleri, K3 EDTA ile antikoagüle edilmiş kan örnekleri kullanılarak, günlük kalibre edilmiş hemositometre (Abbott Cell-Dyn 3700 Sistemi, Abbot Diagnostics, Santa Clara, CA, ABD) ile çalışıldı.

## MUTASYON ANALİZİ

AAA ile izlenen 109 hastanın mutasyon analiz sonuçları incelendi. AAA genetik testinde ekzon 2, 3, 5 ve 10'da sık görülen mutasyonlar, multipleks polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle çalışıldı.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu, Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Varyansların homojenliği ise Levene testi ile analiz edildi. Bazı değişkenler bakımından parametrik testlerin ön şartlarının yerine gelmediği görüldüğünden söz konusu değişkenlere ilişkin 2 grubun karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar, ortalama±standart sapma ve ortanca değer olarak ifade edildi. Parametrik testlerin ön şartlarının yerine geldiği görülen tedavi öncesi, ataksız OTH ve atak OTH değişkenlerinin birbirleriyle ve hastalık şiddetlerine göre karşılaştırılmalarında 2 faktörlü tekrarlanan ölçümler analizi kullanıldı. Sonuçlar, ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. İki yönlü tablolar Pearson ki-kare testi ve Fisher exact test ile değerlendirildi. Sonuçlar, n ve % olarak ifade edildi.  $p<0,05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri seti, SPSS programı (SPSS versiyon 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniğinde AAA tanısı ile izlenmekte olan 58 (%53,2) kız ve 51 (%46,8) erkek toplam 109 hasta dâhil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması  $9,22\pm 4,28$  (minimum-maksimum: 1,1-17,9) yıl idi. Hastalarımızın klinik bulgularının başladığı ortalama yaş  $6,53\pm 4,22$  (minimum-maksimum: 0,6-17) yıl, tanı yaşı ortalaması  $8,59\pm 4,25$  (minimum-maksimum: 1,1-17,9) yıl olarak saptandı.

### HASTALIK AĞIRLIK SKORLAMASI

Hastalar, Prus hastalık ağırlık şiddeti skorlamasına göre hafif, orta ve ağır şiddette olmak üzere 3 grupta sınıflandırıldı. Hastalarımızın 27'si (%24,8) hafif, 61'i (%56) orta ve 21'i (%19,3) ağır hastalık skoruna sahipti.

### GENETİK

Hastaların tamamı, *MEFV* genindeki mutasyonlar açısından incelendi. Hastaların 54'ünde (%49,5) biallelik mutasyon görüldü. Bunların 24'ü (%22) homozigot, 30'u (%27,5) birleşik heterozigottu. Yirmi

**TABLO 1:** Ailesel Akdeniz ateşi tanısı alan hastaların mutasyon dağılımı.

| Mutasyon          | Hasta sayısı (n=109) | %     |
|-------------------|----------------------|-------|
| M694V/ M694V      | 22                   | 20,18 |
| M694V/N           | 18                   | 16,51 |
| M694V/V726A       | 12                   | 11    |
| M694V/M680I       | 6                    | 5,5   |
| M694V/E148Q       | 3                    | 2,75  |
| M694V/R761H       | 2                    | 1,83  |
| M694V/M694I/E148Q | 1                    | 0,91  |
| M694V/P369S/E148Q | 1                    | 0,91  |
| M680I/V726A       | 3                    | 2,75  |
| M680I/N           | 3                    | 2,75  |
| E148Q/N           | 3                    | 2,75  |
| E148Q/P369S       | 1                    | 0,91  |
| V726A/N           | 2                    | 1,83  |
| M680I/680I        | 2                    | 1,83  |
| M694I/V726A       | 1                    | 0,91  |
| Mutasyon yok      | 29                   | 26,6  |

altı (%23,9) hastada ise heterozigot (tek allelde mutasyon) tespit edildi. Yirmi dokuz hastada ise mutasyon olmamasına rağmen klinik bulgulara göre AAA tanısı konuldu. En sık görülen mutasyon M694V olup, hastaların 65'inde (%59,6) tespit edildi (Tablo 1).

### GENETİK MUTASYON- KLİNİK BULGULAR

Hastalık semptomları M694V mutasyonu varlığına göre incelendiğinde, M694V mutasyonu olmayanların artraljisi, olanlara göre daha yüksek orandaydı. M694V mutasyonu olmayanlarda artralji %63 sıklıkta görülürken, bu mutasyonu taşıyanlarda %37 oranında tespit edildi ( $p=0,006$ ).

Karın ağrısı, ateş, artrit, miyalji, döküntü ve göğüs ağrısı semptomları ile M694V mutasyonu varlığı arasında ise anlamlı bir ilişki gösterilemedi ( $p>0,05$ ).

M694V mutasyonunun hastalık ağırlık şiddeti ile ilişkisi değerlendirildiğinde, anlamlı bir ilişki gösterilemedi ( $p>0,05$ ).

Hastalar homozigot, birleşik heterozigot, heterozigot ve mutasyon taşımayan olarak incelendiğinde, hastalık ağırlık skoru ile mutasyonlar arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

## HASTALIK AĞIRLIK ŞİDDETİ-KLİNİK BULGULAR

Karın ağrısı, orta şiddette semptom skoru olan hastalarda belirgin olarak daha sık tespit edildi ( $p<0,001$ ). Artriti olan hastaların %66,7'sinin semptom skoru ağırırken, artriti olmayanların %8'inin semptom skoru ağır saptandı ( $p<0,001$ ). Artraljisi olan hastaların %77,8'inin semptom skoru orta, %18,5'i şiddetli, %3,7'si ise hafif semptom skoruna sahipti ( $p=0,009$ ). Artrit (%66,7), hastalık semptom skoru ağır olan hastalarda daha sık görüldü ( $p<0,001$ ). Ateş, miyalji, göğüs ağrısı ve döküntü yakınmaları ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (Tablo 2).

## ATAK/ATAKSIZ DÖNEM LABORATUVAR SONUÇLARI

Hastaların atak ve ataksız dönemlerinde fibrinojen, CRP, ESH, tam kan sayımı, AST, ALT, BUN ve kreatinin düzeyleri karşılaştırıldı. Fibrinojen, CRP, ESH, hemoglobin, beyaz küre değerlerinde atak dönemde

anlamlı yükseklik saptandı ( $p<0,05$ ). Trombosit, AST, ALT, BUN ve kreatinin düzeylerinde atak ve ataksız dönemde anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). OTH düzeyleri ise ataklı dönemde, ataksız döneme göre belirgin düşük bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 3).

Hastaların ataklı/ataksız dönem OTH düzeyleri ve hastalık şiddetine göre ataklı ve ataksız dönem OTH düzeyleri değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptandı. Atak döneminde OTH düzeyleri, ataksız döneme göre düşüktü ve hastalık şiddeti arttıkça, OTH değerlerinde azalma izlendi ( $p=0,048$ ) (Tablo 4).

Hastalar, proteinüri varlığı yönünden değerlendirildiğinde; ataksız dönemde hastaların 11'inde, atak döneminde ise 25'inde proteinüri tespit edildi. Hastaların 1'inde nefrotik düzeyde proteinüri olup, bu hastanın böbrek biyopsisinde amiloidoz tespit edildi.

**TABLO 2:** Ailesel Akdeniz ateşi tanılı hastaların hastalık ağırlık şiddetinin klinik bulgular ile ilişkisi.

| Semptom      | Hastalık şiddeti |       |       | p değeri     |
|--------------|------------------|-------|-------|--------------|
|              | Hafif            | Orta  | Ağır  |              |
| Karın ağrısı | %26,7            | %64   | %9,3  | <b>0,000</b> |
| Ateş         | %18,8            | %64,6 | %16,7 | 0,260        |
| Artrit       | %0               | %33,3 | %66,7 | <b>0,000</b> |
| Artralji     | %3,7             | %77,8 | %18,5 | <b>0,009</b> |
| Göğüs ağrısı | %16,7            | %75   | %8,3  | 0,356        |
| Miyalji      | %50              | %50   | %0    | 0,628        |
| Döküntü      | %0               | %50   | %50   | 0,468        |

**TABLO 3:** Ailesel Akdeniz ateşi tanılı hastaların atak/ataksız dönem laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

|                    | Atak dönemi    | Ataksız dönem  | p değeri     |
|--------------------|----------------|----------------|--------------|
| Fibrinojen (mg/dL) | 480,96±46,55   | 291,6±57,78    | <b>0,000</b> |
| CRP (mg/L)         | 59,97±47,54    | 3,40±4,39      | <b>0,000</b> |
| ESH (mm/saat)      | 36,97±16,25    | 11,60±7,61     | <b>0,000</b> |
| Hemoglobin (g/dL)  | 12,48±1,20     | 12,93±1,28     | <b>0,015</b> |
| Beyaz küre (/µL)   | 8.601±2.368    | 7.243±1.981    | <b>0,021</b> |
| OTH (fL)           | 7,92±0,19      | 8,19±0,27      | <b>0,001</b> |
| Trombosit (/µL)    | 346.000±11.500 | 320.000±74.031 | $p>0,05$     |
| AST (IU/L)         | 24,57±9,36     | 25,21±7,95     | $p>0,05$     |
| ALT (IU/L)         | 17,03±8,04     | 19,64±9,74     | $p>0,05$     |
| BUN (mg/dL)        | 13,54±6,45     | 12,56±2,73     | $p>0,05$     |
| Kreatinin (mg/dL)  | 0,59±0,18      | 0,67±0,29      | $p>0,05$     |

CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; OTH: Ortalama trombosit hacmi; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; BUN: Kan üre azotu.

**TABLO 4:** Ortalama trombosit hacminin atak/ataksız dönem ve hastalık şiddeti ile ilişkisi.

|                  | Hastalık şiddeti |           |           |
|------------------|------------------|-----------|-----------|
|                  | Hafif            | Orta      | Ağır      |
| Ataksız OTH (fL) | 8,53±1,46        | 8,31±0,96 | 8,10±1,16 |
| Ataklı OTH (fL)  | 8,14±1,25        | 7,96±0,85 | 7,78±0,85 |

OTH: Ortalama trombosit hacmi.

Diğer hastalarda 4-13 mg/m<sup>2</sup>/saat arasında değişen düzeylerde proteinüri vardı. Atak döneminde proteinürisi olan 3 hastanın ataksız dönemde de proteinürisinin devam ettiği görüldü. Bu hastaların 1'inde amiloidoz varken, diğer 2 hastada eşlik eden Nutcracker sendromu mevcuttu. Atak döneminde proteinürisi olan diğer 22 hastanın ise ataksız dönemde proteinürisinin düzeldiği tespit edildi.

Atak döneminde proteinüri varlığı ile OTH düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon görüldü ( $r=-0,44/p=0,03$ ) (Tablo 5).

Atak döneminde proteinürisi olan hastalar, olmayanlar ile karşılaştırıldığında; CRP, ESH, beyaz küre ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, AAA'lı hastalarımızın atak esnasında ölçülen OTH düzeyleri, ataksız döneme göre düşüktü. Atak ve ataksız dönemlerin her 2'sinde de hastalık şiddeti arttıkça, OTH'nin anlamlı olarak düştüğü saptandı. Beyaz küre sayıları ve akut faz reaktanları ise atak döneminde, ataksız döneme göre anlamlı olarak yüksekti. Literatürde, OTH düzeyleri birçok inflamatuvar hastalıkta olduğu gibi AAA hastalarında da incelenmiş ve farklı sonuçlar tespit edilmiştir.<sup>9</sup>

AAA ve OTH arasındaki ilişki, ilk defa 2008 yılında Çoban ve Adanır tarafından erişkin yaş gru-

bunda çalışılmıştır. AAA hastalarının ataksız dönem OTH düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. OTH yüksekliğinin tanıda gecikme ile pozitif, kolşisin kullanımı ile negatif korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, tanıda gecikme süresi 9,2 yıldır.<sup>14</sup>

Makay ve ark., AAA hastalarında atak ve ataksız dönem OTH düzeylerini karşılaştırdığında, atak döneminde anlamlı düşme saptamıştır. Ataksız dönem ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında ise OTH düzeylerinde farklılık görülmemiştir. Bu durumu, çalışma grubunun erken kolşisin alan çocuklardan oluşmasına bağlamıştır. Genç yaş ve düzenli kolşisin kullanımının, trombosit aktivasyonunu negatif etkilediğini bildirmiştir.<sup>13</sup>

Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda, sonuçlarımızla uyumlu olarak atak döneminde ölçülen OTH'nin, ataksız döneme göre anlamlı düşük olduğu saptanmıştır.<sup>12,15</sup>

Hastalık şiddetine göre atak/ataksız dönem OTH düzeyleri değerlendirildiğinde; olgularımızda hastalık şiddeti arttıkça, OTH'nin anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü. Bu sonuçlar, Makay ve ark.'nın çalışmalarıyla uyumludur.<sup>13</sup> Arıca ve ark. ise hastalık şiddeti ile OTH arasında pozitif korelasyon saptamıştır.<sup>16</sup>

OTH düzeylerindeki bu düşmenin; inflamasyonda artan interlökin-6'nın megakaryositleri uyarması sonucu dolaşıma salınan yüksek hacim ve aktiviteli genç trombositlerin serozal inflamasyon bölgelerine hızlı göçü ve tüketimi sonucu daha küçük hacimli trombositlerin göreceli artışı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca inflamasyonda, trombositlerin mikrotübül yapısında meydana gelen değişiklikler, trombositin şeklini değiştirerek, OTH'de düşmeye neden olabilmektedir.<sup>9,17</sup>

**TABLO 5:** Ailesel Akdeniz ateşi tanılı hastalarda atak/ataksız dönem proteinüri varlığı ile trombosit ve ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişki.

|                 | Ataklı dönem              |                          | p değeri | Ataksız dönem            |                          | p değeri |
|-----------------|---------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|--------------------------|----------|
|                 | Proteinüri (+)            | Proteinüri (-)           |          | Proteinüri (+)           | Proteinüri (-)           |          |
| Trombosit (/µL) | (359±118)×10 <sup>9</sup> | (285±35)×10 <sup>9</sup> | >0,05    | (313±56)×10 <sup>9</sup> | (291±51)×10 <sup>9</sup> | >0,05    |
| OTH (fL)        | 7,60±1,15                 | 8,75±1,27                | 0,03     | 8,47±1,08                | 8,64±1,03                | >0,05    |

OTH: Ortalama trombosit hacmi.



Proteinürinin OTH ile ilişkisine baktığımızda; atak dönemlerinde proteinüri ile OTH arasında negatif korelasyon görüldü. Bu ilişki, hastalık şiddeti ve OTH düzeyleri arasındaki ilişki ile benzerdir. Bu durumu, proteinürinin hastalık şiddet skorlamasına indirekt etkisi ile açıklamak mümkündür. Pras hastalık şiddet skorlamasında, proteinüri bir kriter değildir, ancak devam eden proteinüri, kolşisin tedavisi dozunun artırılmasına neden olduğundan skorlamada indirekt yükselmeye neden olabileceği düşünülmektedir.

AAA ile ilişkili *MEFV* geni üzerinde 300'den fazla genetik mutasyon tanımlanmıştır. Çalışmamızda, tüm hastalar *MEFV* geninde ekzon 2, 3, 5 ve 10 mutasyonları yönünden taranmış ve M694V mutasyonu %59,6 ile en sık oranda tespit edilmiştir. Ülkemizde AAA'lı olgularda yapılan farklı çalışmalarda, bu oran %43,5-70 sıklıkla saptanmış olup, sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir.<sup>18-21</sup>

Çalışmamızda, tanı öncesi semptom süresini 2 yıl olarak saptadık. Bu süre, ülkemizde yapılan birçok çalışma ile benzerdir.<sup>18,22-24</sup> Tanıda gecikme süresinin uzaması, hastalık komplikasyonları yönünden son derece önemlidir. AAA'nın en önemli komplikasyonu amiloidozdur ve M694V mutasyonu bulunanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir.<sup>25</sup> Ülkemizde yapılan bir çalışmada, bu sonuçlardan farklı olarak M694V mutasyonu ile amiloidoz gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>20</sup> Çalışmamızda ise 1 hastada amiloidoz tespit edilmiş olup, mutasyon analizi M694V homozigot pozitif. Ancak bu hastanın uzun süre tedavi almamış olması, amiloidoza neden olabilecek diğer bir güçlü risk faktörüydü.

Genetik mutasyonların klinik seyir üzerindeki etkilerine bakıldığında M694V mutasyonu taşıyanlarda, hastalığın daha ağır seyrettiği bildirilmiştir.<sup>22,24</sup> Bu sonuçlardan farklı olarak M694V mutasyonunun, hastalık ağırlık skoru ile ilişkili olmadığını gösterdik. Bu konuda, literatürde benzer sonuçlar mevcut-

tur.<sup>20,21,26</sup> Olgular, mutasyon sonuçlarına göre homozigot, birleşik heterozigot, heterozigot ve mutasyon yok olarak gruplandırıldığında da hastalık şiddeti ile arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

Çalışmamızda kısıtlayıcı faktörler; kolşisin tedavisi öncesinde OTH değerlerimizin olmaması ve vakalarımızın az sayıda olmasıdır. Ayrıca retrospektif bir araştırma olması nedeniyle tetkiklerin laboratuvara götürülme süresini bilmememiz diğer bir kısıtlayıcı nedendir.

## SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda; AAA atak döneminde OTH'nin azaldığını gösterdik. Kolay, ucuz ve hızlı bir yöntem olan OTH ölçümünün, AAA hastalarında atak dönemlerini belirlemede yararlı olabileceğini düşünüyoruz. Ancak klinik uygulamalarda yeterli güvenilirlik için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje No: E-94603339-604.01.02-7824) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Esra Baskın; **Tasarım:** Dilek Konuksever; **Denetleme/Danışmanlık:** Kaan Savaş Gülleroğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Dilek Konuksever; **Analiz ve/veya Yorum:** Dilek Konuksever; **Kaynak Taraması:** Betül Orhan Kılıç; **Makalenin Yazımı:** Dilek Konuksever; **Eleştirel İnceleme:** Esra Baskın; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Kaan Savaş Gülleroğlu; **Malzemeler:** Betül Orhan Kılıç.

## KAYNAKLAR

1. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017; 36(8):1707-13. [Crossref] [PubMed]
2. Baskin E, Saatci U. Microalbuminuria in the course of familial Mediterranean fever. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(10):2678. [Crossref] [PubMed]
3. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med.* 2007;65(9):318-24. [PubMed]
4. Migita K, Asano T, Sato S, Koga T, Fujita Y, Kawakami A. Familial Mediterranean fever: overview of pathogenesis, clinical features and management. *Immunol Med.* 2018;41(2): 55-61. [Crossref] [PubMed]
5. Erer B, Demirkaya E, Ozen S, Kallinich T. What is the best acute phase reactant for familial Mediterranean fever follow-up and its role in the prediction of complications? A systematic review. *Rheumatol Int.* 2016;36(4): 483-7. [Crossref] [PubMed]
6. Yorulmaz A, Akbulut H, Taş SA, Tıraş M, Yahya İ, Peru H. Evaluation of hematological parameters in children with FMF. *Clin Rheumatol.* 2019;38(3):701-7. [Crossref] [PubMed]
7. Korkmaz C, Ozdoğan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(1):79-81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Bakan A, Oral A, Alışır Ecder S, Şaşak Kuzgun G, Elçioğlu ÖC, Demirci R, et al. Assessment of mean platelet volume in patients with AA amyloidosis and AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever: a retrospective chart - review study. *Med Sci Monit.* 2019;25:3854-9. [PubMed] [PMC]
9. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019:9213074. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Schmoeller D, Picarelli MM, Paz Munhoz T, Poli de Figueiredo CE, Staub HL. Mean platelet volume and immature platelet fraction in autoimmune disorders. *Front Med (Lau-* sanne). 2017;4:146. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Sakallı H, Kal O. Mean platelet volume as a potential predictor of proteinuria and amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2013;32(8):1185-90. [Crossref] [PubMed]
12. Sahin S, Senel S, Ataseven H, Yalcin I. Does mean platelet volume influence the attack or attack-free period in the patients with Familial Mediterranean fever? *Platelets.* 2013;24(4): 320-3. [Crossref] [PubMed]
13. Makay B, Türkyılmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2009; 28(8):975-8. [Crossref] [PubMed]
14. Coban E, Adanir H. Platelet activation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Platelets.* 2008;19(6):405-8. [Crossref] [PubMed]
15. Doğruel D, Kışla Ekinci RM, Balci S, Yılmaz M, Altıntaş DU. Ailevi Akdeniz ateşi olan çocuklarda ortalama trombosit hacminin klinik önemi [Clinical importance of mean platelet volume in children with family Mediterranean fever]. *ACU Sağlık Bil Derg.* 2019;10(4):589-92. [Crossref]
16. Arica S, Ozer C, Arica V, Karakuş A, Celik T, Güneşçar R. Evaluation of the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3559-63. [Crossref] [PubMed]
17. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17(1):47-58. [Crossref] [PubMed]
18. Inal A, Yılmaz M, Kendirli SG, Altıntaş DU, Karakoc GB. The clinical and genetical features of 124 children with Familial Mediterranean fever: experience of a single tertiary center. *Rheumatol Int.* 2009;29(11):1279-85. [Crossref] [PubMed]
19. Coşkun S, Kurtgöz S, Keskin E, Sönmez F, Bozkurt G. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype-phenotype correlations in a Turkish population. *J Genet.* 2015;94(4):629-35. [Crossref] [PubMed]
20. Yalçinkaya F, Cakar N, Misirlioğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(1):67-72. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(10):1170. [Crossref] [PubMed]
21. Duşunsel R, Dursun I, Gündüz Z, Poyrazoğlu MH, Gürgöze MK, Dundar M. Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in a Turkish population. *Pediatr Int.* 2008;50(2):208-12. [Crossref] [PubMed]
22. Ozturk C, Halicioğlu O, Coker I, Gulez N, Sutcuoğlu S, Karaca N, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol.* 2012;31(3):493-501. [Crossref] [PubMed]
23. Barut K, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G, Adrovic A, Sahin S, et al. Familial Mediterranean Fever in childhood: a single center experience. *Pediatric Rheumatology.* 2015; 13(1):1-2. [Crossref] [PMC]
24. Ece A, Çakmak E, Uluca Ü, Keleşçi S, Yolbaş İ, Güneş A, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int.* 2014;34(2):207-12. [Crossref] [PubMed]
25. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Derivichian M, Nédelec B, Reinert P, et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet.* 1999;65(1): 88-97. [Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Soylemezoglu O, Kandur Y, Duzova A, Ozkaya O, Kasapçopur O, Baskin E, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(6 Suppl 94):S152-5. [PubMed]