



**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT ATAKTA VE ATAK SONRASINDA AİLEVİ AKDENİZ
ATEŞİ HASTALARINDA TRANSTORASİK
EKOKARDİYOGRAFİ VE 24 SAATLİK HOLTER BULGULARI
İLE HASTALIK AKTİVİTESİ,ADMA VE HOMOSİSTEİN
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Fatih ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Sema YILMAZ

KONYA 2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT ATAKTA VE ATAK SONRASINDA AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ
HASTALARINDA TRANSTORASİK EKOKARDİYOĞRAFI VE 24
SAATLİK HOLTER BULGULARI İLE HASTALIK AKTİVİTESİ,ADMA
VE HOMOSİSTEİN ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Fatih ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Sema YILMAZ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 14102050 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA, 2015

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : FATİH ŞAHİN

Uzmanlık Dalı : İÇ HASTALIKLARI

Tez Danışmanı : Doç.Dr.SEMA YILMAZ

Tezin Adı : AKUT ATAKTA VE ATAK SONRASINDA AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA

TRANSTORASİK EKOKARDİYOGRAFI VE 24 SAATLİK HOLTER BULGULARI İLE HASTALIK AKTİVİTESİ,ADMA VE HOMOSİSTEİN ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr.FATİH ŞAHİN hazırlamış olduğu tezini 12/10/2015 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ: TEZ BAŞARILI ☒ TEZ BAŞARISIZ ()

Jüri

Jüri

Jüri

S.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi
İç Hastalıkları ve Nefroloji Uzm.
Dip. Tes. No: 39009 - 47696
70719-00200

S.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi
Prof. Dr. Süleyman TÜRK
İç Hastalıkları ve Nefroloji Uzm.
Dip. Tes. No: 39009 - 47696

Prof. Dr. Süleyman TÜRK

TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinde, ihtisasım boyunca yönlendirme ve desteklerini benden esirgemeyen, bilgisinden istifade ettiğim, değerli hocam Doç. Dr. Sema YILMAZ' a,

Eğitimime büyük katkısı olan tüm değerli hocalarıma, Asistanlığım süresince iyi, kötü, güzel ve mutlu günlerimi paylaştığım ve hep birlikte olduğum tüm değerli uzmanlarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni hep destekleyen, yardımcı olan ve başarılarımın mimarı olan değerli eşime ve aileme,

TEŞEKKÜRLER...

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi	2
2.1.1.Tarihçe.....	2
2.1.2.Epidemiyoloji	2
2.1.3.Etyopatogenez	3
2.1.4.Klinik	5
2.1.5.Laboratuvar Bulguları.....	9
2.1.6.Ailevi Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri	9
2.1.7.Tedavi.....	12
2.1.8.Prognoz	13
2.1.9.AAA'nin Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları.....	14
2.2. Arteriyel Sertlik.....	16
2.2.1.Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity-PWV).....	16
2.2.2.İskemik Kalp Hastalığı İçin Risk Faktörü Olarak Arteriyel Sertlik	17
2.2.3.Arteriyel Sertliğin Yapısal Komponentleri	18
2.2.4.Arteriyel Sertlikte Hücrelerin Rolü.....	20
2.2.5.Arteriyel Sertlik Aterosklerotik Koroner Olayları Öngörebilir mi?	20
2.2.5.1. Patofizyoloji	20
2.2.6.Endotel Fonksiyonları.....	21
2.2.7.İnflamasyon	22
2.2.8.Tanı Yöntemleri.....	22
2.2.9.Nitrik Oksit	23
2.2.9.1. Nitrik Oksit Üretimi.....	23
2.2.9.2. Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA).....	25
2.2.9.3. AAA VE ADMA İlişkisi.....	28
2.2.9.4. Homosistein.....	28
2.2.9.4.1.Homosistein metabolizması.....	28
2.2.9.4.2.Homosistein Düzeyinin Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi	29
2.2.9.4.3.Hiperhomosisteinemi ve Kardiyovasküler Hastalıkla İlişkisi	31
2.2.9.4.4.Homosistein ve ADMA İlişkisi ve Bunu Etkileyen Vitaminler	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. ADMA ve Homosistein Ölçülmesi	35
3.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu	36
3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme.....	36
3.4. Araştırmaya alınma kriterleri.....	37
3.5. Araştırmaya alınmama kriterleri	37

3.6. Araştırma başladıktan sonra çıkarılma kriteri.....	38
3.7. İstatistik.....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIşMA.....	72
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	79
7. KAYNAKLAR	80
8. ÖZET	92
9. ZGEMİş	94

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	:AileviAkdenizAteşi
ADMA	:AsymmetricDimethylarginine
AIx	:AugmentationIndex
ATS	:Ateroskleroz
CRP	:C-Reaktifprotein
DM	:DiabetesMellitus
ECM	:EkstrasellülerMatriks
EKG	:Elektrokardiyografi
EKO	:Ekokardiyografi
ELISA	:Enzyme-LinkedImmunoSorbentAssay
ESR	:EritrositSedimentasyonhızı
FMD	:FlowMotionDilatation
FMF	:FamilialMediterraneanFever
GMP	:GüanozinMono fosfat
GTP	:GüanozinTrifosfat
HDL	:HighDensityLipoprotein
HPLC	:High-performanceLiquidChromatography
HT	:Hipertansiyon
IFN-γ	:İnterferongama
IL	:İnterlökin
IMT	:Intima-MediaThickness
KAH	:KoronerArterHastalığı
KKY	:KonjestifKalpYetmezliği
LDL	:LowDensityLipoprotein
L-NMMA	:N-methyl-L-arginine
MEFV	:MEditerraneanFeVer
MI	:Miyokardİnfarktüsü
MMP	:MatriksMetalloproteinaz
NF-kB	:NükleerfaktörkappaB
PBMCs	:PeripheralBloodMononucleatedCell
PSEM	:Pulse-StrainElasticModulus
PWV	:PulseWaveVelocity
S-DMA	:SymmetricalDimethylarginine
SPSS	:StatisticalPackageforSocialScience
SSS	:SantralSinirSistemi
TGF-β	:TransformingGrowthFactorBeta
Th	:THelper
TNF-α	:Tümörnekrozisfaktöralfa
VD	:VascularDistensibility
VDRL	:VenerealDiseaseResearchLaboratory
VS	:VascularStrain
VSf	:VascularStiffness

TABLO LİSTESİ**SAYFA NO**

Tablo 2.1. Livneh ve Arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri.....	11
Tablo 2.2. Hiperhomosisteinemi Nedenleri (Jacobsen, 1998; Doshi ve ark, 1999; Hankey ve ark, 1999)	30
Tablo 4.1. Araştırmaya Katılanların Demografik Özelliklerinin Dağılımı	39
Tablo 4.2. Vaka Ve Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 4.3. Atak Dönem ve Kontrol Gruplarının Tam Kan ve Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.4. Atak Sonrası Dönem Ve Kontrol Gruplarının Tam Kan Ve Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.5. Atak Dönem Ve Atak Sonrası Dönem Tam Kan Ve Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.6. Atak Dönem Ve Kontrol Grupların Ekokardiyografi, Bazı Biyokimyasal Parametreler Ve Holter Bulgularının Karşılaştırılması	46
Tablo 4.7. Atak Sonrası Dönem ve Kontrol Grupların Ekokardiyografi, Bazı Biyokimyasal Parametreler Ve Holter Bulgularının Karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.8. Atak Dönem Ve Atak Sonrası Dönemde Ekokardiyografi, Bazı Biyokimyasal Parametreler Ve Holter Bulgularının Karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.9. Atak Dönem ADMA ve Arjinin/ADMA Parametrelerinin Yaş ve Bazı İnflamatuar Parametrelerle Korelasyonu.....	65
Tablo 4.10. Atak Sonrası Dönem ADMA ve Arjinin/ADMA Parametrelerinin Yaş ve Bazı İnflamatuar Parametrelerle Korelasyonu.....	65
Tablo 4.11. Atak Sonrası Dönem CRP ile Sedimantasyon Hızı-Fibrinojen Korelasyonu	66
Tablo 4.12. Hastalık Süresinin Atak ve Atak Sonrası Dönemde Vaka Grubunda Bazı Biyokimya Parametleri ile Korelasyonu	68
Tablo 4.13. Atak Sonrası Dönem Hastalık Süresi İle Sitrulin Korelasyonu	69
Tablo 4.14: TPWV ‘nin Atak ve Atak Sonrası Dönemde Vaka Grubunda Bazı Parametrelerle Korelasyonu	70

ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA NO

Şekil 2-1. Pirinin İnflamasyondaki Olası Yeri.....	5
Şekil 2-2.Homosistein Metabolizması.....	29
Şekil 2-3.Homosistein ve ADMA arasındaki metabolik ilişki.....	33
Şekil 4-1.Atak Dönem Sedimentasyon Hızı Karşılaştırması.....	55
Şekil 4-2.Atak Dönem CRP Karşılaştırması.....	55
Şekil 4-3.Atak Dönem Fibrinojen Karşılaştırması.....	56
Şekil 4-4.Atak Dönem WBC Karşılaştırması.....	56
Şekil 4-5.Atak Dönem L-Monometil Arjinin Karşılaştırması.....	57
Şekil 4-6.Atak Dönem Arjinin/Asimetrik Dimetil Arjinin Karşılaştırması.....	57
Şekil 4-7.Atak Dönem TPWV(Total Pulse Wave Velocity) Karşılaştırması.....	58
Şekil 4-8.Atak Sonrası Dönem Sedimentasyon Hızı Karşılaştırması.....	58
Şekil 4-9.Atak Sonrası Dönem CRP Karşılaştırması.....	59
Şekil 4-10.Atak Sonrası Dönem Fibrinojen Karşılaştırması.....	59
Şekil 4-11.Atak Sonrası Dönem Arjinin/ADMA Oranın Karşılaştırması.....	60
Şekil 4-12.Atak Sonrası Dönem WBC Karşılaştırması.....	60
Şekil 4-13.Atak-Atak Sonrası Dönem Sedimentasyon Hızı Karşılaştırması.....	61
Şekil 4-14.Atak Sonrası Dönem L-Monometil Arjinin Karşılaştırması.....	61
Şekil 4-15.Atak-Atak Sonrası Dönem Fibrinojen Karşılaştırması.....	62
Şekil 4-16.Atak-Atak Sonrası Dönem CRP Karşılaştırması.....	62
Şekil 4-17.Atak-Atak Sonrası Dönem Nötrofil Karşılaştırması.....	63
Şekil 4-18.Atak-Atak Sonrası Dönem WBC Karşılaştırması.....	63
Şekil 4-19.Atak-Atak Sonrası Dönem Arjinin/Asimetrik Dimetil Arjinin Oranın Karşılaştırması.....	64
Şekil 4-20.Atak -Atak Sonrası Dönem Simetrik Dimetil Arjinin Karşılaştırması.....	64
Şekil 4-21.Atak Sonrası Dönem Sedimentasyon&CRP Korelasyonu.....	67
Şekil 4-22.Atak Sonrası Dönem Fibrinojen&CRP Korelasyonu.....	67
Şekil 4-23.Atak Dönem Hastalık süresi ile Sitruilin Korelasyonu.....	69
Şekil 4.24:Vaka Grubu Atak Dönem TPWV İle Yaş Korelasyonu.....	71
Şekil 4.25:Vaka Grubu Atak Sonrası Dönem TPWV İle Yaş Korelasyon.....	71

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş, peritonit, plörit ve sinovit atakları ile karakterize otoinflamatuar bir hastalıktır. Ateş ataklarına genellikle sistemik veya lokalize inflamasyon bulguları eşlik eder. İnflamasyon, ateroskleroz başlangıcı ve ilerlemesinde, akut koroner olayların gelişmesi veya kronik iskemik kalp hastalığı oluşmasında önemli bir nedendir (Langevitz ve ark, 2001). AAA'lı hastalarda, kronik inflamasyonla seyreden tüm hastalıklar gibi erken koroner arter olayların gelişmesi açısından risk taşımaktadırlar (Turkish FMF Study Group 2005). Semptomların olmadığı dönemde bile inflamasyonun devam etmesi nedeni ile bu risk daha fazladır (Canpolat ve ark, 2012). Langevitz ve arkadaşları, kolşisin tedavisi altında olan AAA'lı hastalarda koroner arter olayların prevalansını %15,5 olarak saptamışlardır (Langevitz ve ark, 2001).

AAA'lı hastalarla yapılan birçok çalışmada ne ADMA ne de homosisteinin, karotis aterosklerozkorelasyonu tam olarak tespit edilememiştir. Bununla beraber ADMA'nın arteriyel sertlik indeksi ile yüksek korelasyonu olduğu tespit edilmiştir. ADMA'nın bağımsız olarak arteriyel sertlikte arttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak ADMA ve homosistein AAA'lı hastalarda erken arteriyel sertleşme için biyo marker olabileceği düşünülmüştür. Arteriyel sertlik artışı, kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesini gösterdiğinden, arteriyel sertlik markerlarındaki artış hangi hastaların kardiyovasküler hastalık riski taşıdığını belirlememize yardımcı olmaktadır.

Günümüzde endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler riski belirtmede önemli yere sahip olan transtorasik ekokardiyografi ve 24 saat holter non-invaziv metod olarak çalışılmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız, ateroskleroza değerlendirmek için akut atak ve atak sonrasında AAA hastalarında transtorasik ekokardiyografi ve 24 saatlik holter bulguları ile kardiyak tutulumun değerlendirip, bu tutulumda risk faktörü olarak bilinen; hastalık aktivitesi, ADMA ve homosistein arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), ateş, serozit ve sinovit ataklarıyla karakterize, inflamatuvar, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (Sohar ve ark, 1967). Hastalık öncelikle Sefardik Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Arapları etkilemektedir. Hastalık nedeni olarak MEFV gen mutasyonu sorumlu tutulmaktadır (The International FMF Consortium. Cell. 1997, The French FMF Consortium. NatGenet. 1997). İlk tanımlandığı 1997 tarihinden itibaren bu gen mutasyonu ile ilişkili olarak giderek artan sayıda çalışma bildirilmektedir. MEFV mutasyonlarıyla klinik tablolar arasında tam bir korelasyon bulunmamasına rağmen bazı durumlarla klinik paralellik söz konusudur. Hastalığın patogenezinde belirgin ilerleme kaydedilirken aynı ilerleme tedavi konusunda sağlanamamıştır. Halen kolşisin alternatifi olmayan tedavi gibi görülmektedir. Tüm bunlara rağmen patogeneze üzerine yapılan çalışmalar arttıkça, tedavi konusundaki alternatifler çoğalacak gibi görülmektedir.

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tarihçe

Genel olarak kabul edilen ilk AAA olgusu 1908 yılında rapor edilmiştir. Ancak ilk olarak kliniği karşılayan vaka 1945 de tanımlanmıştır (Siegal, 1945). Bir yıl sonra Türkiye’den ilk vakabildirimi olmuştur. 1950 yıllarının başlarında AAA sekonder amiloidoz tanımlanmıştır. "Ailevi Akdeniz Ateşi" ismi ilk kez 1965 yılında adlandırılmıştır. Bu isim altında hastalığın ilk kez otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğu öne sürülmüştür (Sohar ve ark, 1961). Kolşisinin 1970 yılında AAA hastalarında etkin ve tedavisindeki major ilaç olduğu, ayrıca hastalığın tanısında da kullanımın yardımcı olduğu gösterilmiştir. Kolşisinin atak sıklığını azaltmanın yanında, düzenli kullanıldığında amiloidoz gelişimini engellediği de gösterilmiştir (Zemer ve ark, 1986).

2.1.2. Epidemiyoloji

AAA, öncelikle Akdeniz çevresinde yaşayan Sefardik Yahudiler, Türkler, Araplar ve Ermenilerde bulunur (Siegal, 1945). Bu gruplarda prevalansı 1/250 -

1/1000 arasında değişir. Mutasyon taşıyıcısıklığı Türkler ve Kuzey Afrikalı Yahudiler arasında 1/13, Ermeniler arasında 1/6, AskenazikYahudiler arasında ise 1/11 olarak bildirilmiştir (Aksentijevich ve ark, 1999; Gershoni-Baruch ve ark, 2001; Yılmaz ve ark, 2001;Onen ve ark, 2004). Ülkemizde yapılan tüm çalışmalardafarklı veriler bildirilmekle birlikte prevalansının 1/1073 olduğu tahmin edilmektedir (Ozen ve ark,1998). OrtaAnadolu bölgesindeÖnen ve arkadaşlarınınınyaptığı çalışmada ise bu oran 1/395 olarak bildirilmiştir (Önen ve ark,2004). Çoğunlukla çocukluk ve adölesan dönemde olmak üzere, %80-90'ı 20 yaşından önce başlar. Geç yaşlarda(>40 yıl) atakları başlayanlar; hafif olgular veya atipik formlar olabilir (Tamir ve ark,1999). AAA olgularının yaklaşık %60 ı erkektir.

2.1.3. Etyopatogeneez

AAA ile ilişkili bulunan MEFV mutasyonları 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolu üzerindeki gen haritası çıkarılmıştır. AAA geni 1997 yılında klonlanmıştır(The International FMF Consortium. Cell.,1997;The French FMF Consortium ,1997). Bu gene 'MEFV geni' adı verilmiştir. Hastalığın İngilizce adının (Familial Mediterranean Fever) baş harflerinden oluşmaktadır. MEFV geni,16. kromozomun kısa kolu üzerinde, 15 kilo baz (kb)'lık genomik DNA'yı kapsayan bir bölgede yer alır ve 10 ekson içerir. Bu gen 781 aminoasitlik bir proteini kodlar.Bu proteine [(mare nostrum) Marenostin / pirin]adı verilmiştir. Protein olgun nötrofillerde, uyarılmış monositlerde ve fibroblastlarda (deri, sinovyum, periton) sunulur ve onların inflamasyona katılımını baskılayıcı rol oynar(The International FMF Consortium. Cell. ,1997;The French FMF Consortium, 1997;Centola ve ark,2000;Matzner ve ark, 2000; Diaz ve ark, 2004). Günümüze kadar 150'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (Isabelle Touitou, 2015). M694V,M680I, M694I, E148Q ve V726A MEFV'de en sık görülen mutasyonlardır. Bu mutasyonların hepsi tipik AAA hastalardan elde edilenkromozomlarının %74'ünde bulunmaktadır (Isabelle Touitou, 2015).Kasifoğlu ve ark. yaptığı çok merkezli 2246 AAA hastasında yapılan genetik analizde, Türklerde en sık görülen genetik mutasyon olan M694V sıklığı %24 olarak tespit edilmiştir (Kasifoğlu ve ark, 2014).

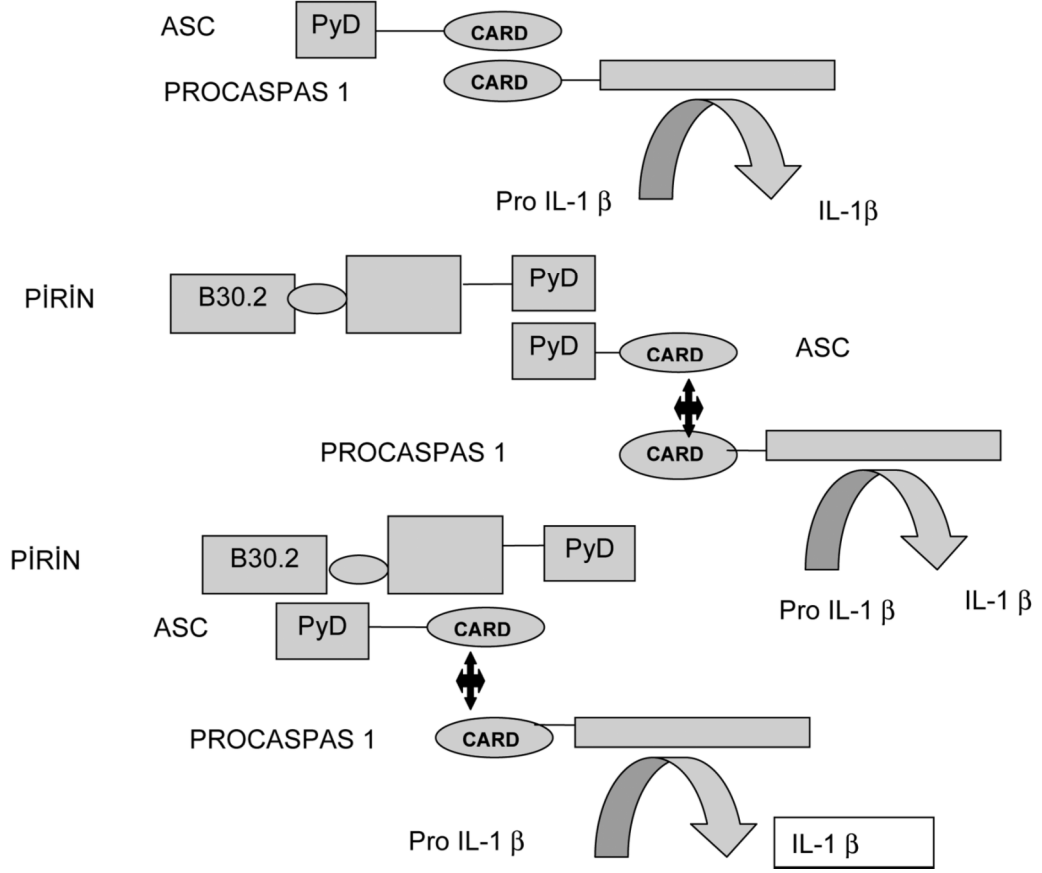
AAA' nin patogenezinde üzerinde çalışılan en önemli iki faktörden biri komplemanmetabolizması, diğeri de genetik yapıdır. Yapılan çalışmada peritoneal ve sinovyal sıvıda C5a ve IL-8 inhibitör eksikliği saptanmıştır(Matzen ve ark,

2000).C5a,inflamatuar mediatör olup, nötrofiller için kemotaktik bir faktördür. C5a inhibitör bir protein olup, hem C5a'yı, hem de IL-8'i inhibe etmektedir. AAA' de C5a/IL-8 inhibitör eksik olunca, durdurulamayan non-spesifik inflamasyon indüksiyonu olduğu kabul edilir(Medlej-Hashim ve ark,2004).

Patogeneizde üzerinde durulan diğer önemli faktör, genetik yapıdır. MEFV geninde bir aminoasit değişikliği ile ortaya çıkan (missense) mutasyonlar, başlangıçta 4 noktada saptanmıştır(The International FMF Consortium. Cell., 1997;The French FMF Consortium, 1997). AAA'in sık görüldüğü etnik gruplarda, yine %85 sıklıkla saptanan bu gen mutantları M694V (694.pozisyonadaki metionin yerine valin),M680I (680. pozisyonadaki metionin yerine izolösin),M694I (694.pozisyonadaki metionin yerine izolösin) ve V726A (726.pozisyonadaki valin yerine alanin) olup, tümü 10.eksonda yer alır(Lidar ve Livneh, 2007).Mutasyona uğrayan genin kodladığı 'pirin 'adlı protein, tetiklenmiş inflamasyonda baskılayıcı görevini yapamamakta ve nötrofillerden zengin bir inflamasyonla karakterize olan AAA atağı ortaya çıkmaktadır. AAA, doğal immün yanıtın bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır(Schaner ve ark, 2005). Mutasyona uğrayan pirin proteini, IL-1 β ve nükleer faktör kappa B (NF-kB) aracılığıyla kontrolsüz inflamasyona yol açar.

Otoinflamatuvar iltihap, inflamazom denilen bir protein kompleksinin uyarı sonucu bir araya gelmesi ile başlar. Pirin bu kompleksin temel bileşenlerinden biridir. Pirin proteinin amino ucunda yer alan 92 aminoasitlik bölümü pyrin domain olarak bilinir (Ozturk ve ark,2011). Bu sistemde ASC (apoptosis ile ilişkili, caspase içeren, nokta benzeri protein=Pirin domain ve caspase aktivating and recruitment domain:CARD) içindeki CARD domaini ile prokaspase-1'in CARD domaini etkileşince,pro IL-1 β 'dan aktif IL-1 β ortaya çıkar ve inflamasyon kaskadı başlar. Ancak bu arada pirin proteinin C ucundaki pirin domaini, ASC içindeki pirin domaini ile etkileşirse. Pro kaspas-1'in, pro IL-1 β 'dan IL-1 β ya geçişi aktiflemesini ve dolayısıyla inflamasyonu baskılar (Şekil 1). Ancak AAA' de mutasyona uğramış pirin proteini ile bu baskılama olamamaktadır. Oysa saptanan mutasyonların çoğu 10.eksonda olup, pirin domaini kodlayan 1.eksonda mutasyon bildirilmemiştir. Papin S ve ark. tarafından, pirin proteinin prokaspas 1 ile etkileşiminin, ASC olmadan, direkt pirin proteinin B30.2 bölgesi ile olabildiği ve IL-1 β oluşumunu baskılayabildiği gösterilmiştir (Berkun ve ark, 2007; Papin ve ark, 2007).Bu

durumda 10. ekson mutasyonu ile defektli oluşan pirin proteini, IL-1 β oluşumunu baskılayamamakta, inflamasyon ortaya çıkmaktadır (Şekil 1) (Berkun ve ark, 2007).



Şekil 2-1. Pirinin İnflamasyondaki Olası Yeri

2.1.4. Klinik

AAA ateşle birlikte tekrarlayan peritonit, plörit ve artrit ataklarıyla seyreden bir hastalıktır (Ben-Chetrit ve ark, 2003). Ataklar yaklaşık 6-96 saatlik bir dönemde kendiliğinden sona erer (Lidar ve Livneh, 2007). Ataklar yaygın veya lokalize olabildiği gibi, hafiften, yatak istirahati gerektirecek kadar şiddetli de olabilir. Ataklar arası dönemde yakınma olmazken, ani başlayan ataklarla karşılaşılabilir. Bazı hastalar prodrom belirtilere sahip olabilir (Lidar ve ark, 2006). Ataklar arası değişkendir. Başlatan faktörler stres, yorgunluk, egzersiz, soğuk gibi olabilir. Menstruasyona yakın dönemlerde ataklar artabilir (Lidar ve Livneh, 2007). Hastalığın ilk atak deneyimi çoğunda (%90) genellikle yirmi yaş öncesinde görülmektedir. Bununla birlikte hastalık semptomları her yaş grubunda görülebilir. Atakların

sıklığı bireyden bireye farklılık gösterir, ancak çoğunlukla ileri yaş ile atak sıklığında azalma dikkati çeker (Tamir ve ark, 1999). Semptomu ileri yaşta başlayan ve tanı konulan hastaların kliniği daha hafif seyirli olma eğilimindedir (Tamir ve ark, 1999; Touitou ve ark, 2001).

Ateş

AAA atakları genellikle 39°C'yi bulan ateşle birlikte dir. Ancak her atak ateşle birlikte olmayabilir. Hastaların çoğu ateşin varlığını farketmeyebilir. Bununla birlikte kolşisin kullanan hastalarda da ateşte belirgin bir yükselme gözlenmeyebilir. Bazı hastalarda ise, ateş tek belirti olarak görülebilir (Ben-Chetrit ve ark, 1998; Lidar ve Livneh, 2007).

Karın Ağrısı

Karın ağrısı AAA hastalarının %95'in de olabilir ve karının bir bölgesinden tüm karına yayılan ağrı atakları biçimindedir. Hastalarının yaklaşık %50'sinde AAA'nin ilk semptomudur. Hastaların çoğu ağrı nedeni ile yatmak ve hareketsiz kalmak ister. Genellikle ağrıyı geçirecek herhangi bir postür bulunmamaktadır. Fizik muayenede defans ve rebound gibi tipik akut batın semptomları bulunabilir. Karın ağrısı tablosu genellikle akut batın ile karıştığı için yanlışlıkla laparotomi ve apendektomi yapılan hastalar vardır. Akut apandisit, abdominal AAA ataklarıyla çok karışan bir klinik tablodur. AAA hastalarının %50 sine yakını akut karın nedeniyle atak anında opere edilmiştir. AAA çalışma grubu AAA hastalarındaki apendektomi oranını %19 olarak bildirilmektedir (Sohar ve ark, 1967; Tunca ve ark, 2005).

Göğüs Ağrısı

Plevral ataklar, plevra inflamasyonuna bağlıdır ve plöritik vasıfta göğüs ağrısı hastaların %30'unda saptanır. Genellikle tek taraflı olup saatler ve günler içinde (3-7 gün) sonlanır (Lidar ve Livneh, 2007). Hastalar tarafından zaman zaman subdiafragmatik inflamasyondan yansıyan ağrı da, göğüs ağrısı gibi hissedilebilir. Plöretik ağrı nedeniyle nefes almakta zorlanan hastalarda senkop atakları görülebilir. Bazı çalışmalar plöritin daha ağır seyirli hastalıkla ilişkili olduğu ve amiloidoz gelişimi için risk oluşturabileceği gösterilmektedir (Cefle ve ark, 2004). AAA hastalarının %2,4 ünde perikardit görülebilir. Çok nadir olarak vaka bildirimlerinde tekrarlayan perikardit atakları AAA'nin tek semptomu olabilir. Sık

olmamakla beraber bazen uzamış perikardit atakları perikardiyal tamponad ve konstriktif perikardit gelişimine neden olabilir (Ben-Chetrit ve ark,1998).

Eklemler Ağrısı

AAA'nın diğer önemli bir klinik bulgusu artrit ataklarıdır. Genellikle tek diz ve ya ayak bileğini tutar. Daha az sıklıkla da dirsek ve kalça eklemleri tutulabilir. Akut artrit esnasında lokal kızarıklık, şişlik ve aşırı duyarlılık olur. Hastaların diğer klinik bulgularından bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve haftalar-aylar içinde sonlanabilir. Sinovit genellikle deformiteye neden olmaz. Ataklar çoğunlukla 1 hafta içerisinde spontan iyileşir. Yaklaşık %5 hastada artrit uzayabilir. Uzamış eklem tutulumuyla beraber genellikle diz ya da kalça eklemi çoğunlukla tutar. Bu uzayan atak durumuyla beraber kalça eklemine deformiteye, eklem aralığının daralmasına yol açabilir (Uthman ve ark, 2001; Lidar ve Livneh, 2007).

Deri tutulumu

Deri bulgusu olarak önemli karakteristik klinik bulgu, erizipel benzeri eritemdir. Kabarık, duyarlı, eritematöz plak gibi, genellikle malleollerin üzerinde veya ayak sırtında ortaya çıkan bu lezyon, infeksiyöz selülit benzer. Erizipel benzeri döküntü hastaların %7-40'ında görülebilir. (Sohar ve ark, 1967; Ozen ve ark, 1998)

Diğer Klinik Bulgular

Daha az sıklıkta akut orşit, tekrarlayan aseptik menenjit atakları görülebilir (Livneh ve ark, 1996; Kees ve ark, 1997). Az sayıda AAA'li hastada uzamış febril miyalji görülebilir, Uzamış febril miyalji 1 ayı aşan, kortikosteroide yanıt veren, ekstremitelerde paralize yol açabilecek kadar şiddetli ağrı atakları ile karakterize bir tablodur (Livneh ve ark, 1996).

AAA'li hastalarda akut atakları yanı sıra kronik belirtilerde olabilir. Spondiloartropati klinik bulguları, yaygın kemik, eklem ve kas ağrıları ile fibromiyalji veya egzersizle ortaya çıkan ciddi bacak ve ayak ağrı ve/veya şişliği görülebilir (Langevitz ve ark 1994, 1997; Lidar ve Livneh 2007). Henoch-Scholein purpurası ve Poliarteritis nodoza vaskülit gibi bazı vaskülitlerde, AAA'li hastalarda daha sık bulunabilir (Ozen ve ark, 2001). Yetersiz tedavi edilen AAA'li hastaların yaklaşık %30'unda splenomegali, kronik hastalık anemisi, devamlı akut faz yüksekliği bulunabilir (Direskeneli ve ark, 1999; Lachmann ve ark, 2006; Lidar ve Livneh, 2007).

Amiloidoz

Amiloidoz AAA'nin en önemli komplikasyonudur ve genellikle böbrekleri etkileyerek kronik böbrek yetmezliği yapmaktadır. Sekonder amiloidozda AA tipi amiloid birikimi görülmektedir. Farklı etnik gruplar arasında amiloidoz insidansı değişkendir. Türkiye'den bildiren bir çalışmada amiloidoz oranı %12,9 olarak yüksek bir oranda rapor edilmiştir (Tunca ve ark, 2005). Kaşifoğlu ve arkadaşların 2014 yılında, çok merkezli yapılan Türk çalışmasında amiloidoz riski %8,6 olarak bulunmuştur (Kaşifoğlu ve ark, 2014). Bununla birlikte Türk popülasyonunda geç başlangıçlı AAA hastalarında amiloidozun çok daha seyrek geliştiği gösterilmiştir. Amiloidoz riski, özellikle erkeklerde, ailede amiloidoz öyküsü olanlarda, artrit atakları olan hastalarda, M694V homozigot olgularda, serum amiloid A α/α genotipi olanlarda ve major histokompatibilite sınıf I ile ilişkili gene (MICA) sahip olanlarda artmaktadır. Kolşisin kullanımı öncesi %60 olan amiloidoz insidansı kolşisin sonrası dönemde %2'ye düşmüştür (Saatci ve ark, 1997). AAA tanısı 40 yaş üstünde konulmuş 18 hastanın 5'inde amiloidoz gelişmesi, bu komplikasyonun her yaşta görülebileceğini ve tedavinin ömür boyu sürmesi gerektiğini düşündürmektedir (Tunca ve ark, 2005). Amiloidoz hastaların %90'ında 40 yaş altında gelişmektedir. AAA'da amiloidoz gelişiminde böbrekler en sık etkilenen organlardır (Ben-Chetrit ve ark, 1998). Proteinüri, nefrotik sendrom, üremi ve sonrasında gelişen son dönem böbrek yetmezliği renal amiloidozun sırasıyla gelişen klinik bulgularıdır (Saatci ve ark, 1997; Tuğlular ve ark, 2002). AAA hastalarında 3-5 yıl sonra son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmektedir (Zemer ve ark, 1986). Kolşisin tedavisinin hastalarda olumlu etkisi vardır. Ancak bu etkinin ilacın sürekli olarak kullanımında mümkün olduğu bilinmektedir (Saatci ve ark, 1997). Ailesinde AAA olan hastalarda AAA'nin klinik bulguları olmaksızın AA tipi amiloidoz gelişebilir, bu fenotip 2 olarak adlandırılmaktadır. Bu tip fenotipin çok az olduğu tahmin edilmektedir. Amiloidoz AAA semptom sıklığı ve şiddetinden bağımsız olarak gelişmektedir (Ben-Chetrit ve ark, 1998). Fenotip 2 hastalarda amiloidoz ilk semptomdur (Sohar ve ark, 1967; Ben-Chetrit ve ark, 1998). AAA'de böbrekler en sık etkilenen organ olsada kalp, gastrointestinal sistem, akciğer, karaciğer, dalak, adrenal bez, tiroid bezi ve testisler gibi farklı birçok organda amiloid birikimi saptanmıştır (Kavukcu ve ark, 1997). Hastalığın ileri döneminde kardiyak amiloidoz aritmi ve kalp yetmezliğine,

gastrointestinal tutulum malabsorbsiyon tablosu gelişimine neden olabilir (Kavukcu ve ark, 1997,Nir-Paz ve ark, 2000).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

AAA hastalığının kesin tanı koydurucu tipik bir laboratuvar testi henüz yoktur. Atakesnasındaeritrosit sedimantasyon hızı(ESR),fibrinojen, C-reaktif protein(CRP), lökosit,serum amiloid A(SAA) yükselir. Atak sonrasında serum düzeyleri normal döner ve bu tanı açısından önemlidir (Baykal ve ark,2003; Lidar ve Livneh,2007). Bununla beraber atak esnasında IL-2,IL-6,IL-10 ve TNF-alfa seviyeleri yükselmektedir(Baykal ve ark,2003).Amiloidozu olmayan hastalarda idrar analizi genellikle normaldir. Ataklar esnasında geçici albüminüri ve mikroskopik hematüri saptanmaktadır (Düzova ve ark,2006). IL-1, IL-6 ve TNF atak sırasında hastalarda yüksek tespit edilirken, ataksız dönemde de IL-6 düzeylerinin, kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir.Bu IL-6'daki yüksekliğin devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği bildirilmiştir (Livneh ve ark,2007). Sinoviyal sıvının görünümü bulanıktır. Sinoviyal sıvıda milimetreküpte 100 000 düzeyine ulaşan lökositgörülebilir.Bunlarınçoğunluğu polimorfonükleer hücrelerden oluşur(Düzova ve ark,2006).AAA hastalığına özgü, özel bir görüntüleme yöntemi yoktur. Amiloidozu mevcut olan hastalarda böbrekler normalden daha büyük olarak tespit edilir. Bilgisayarlı Tomografiyle(BT) görüntülemeye böbrekler, nefrotik dönemde hipodensolarak, üremik dönemde ise hiperdens olarak görüntülenmektedir(Düzova ve ark,2006).

2.1.6. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri

AAA,hastalığının tanısı klinik olarak konmaktadır.Ateşe serözitin eşlik ettiği, 1-4 gün süren, bulguları tekrarlayan ve uygun etnik orjinli kişiler AAAtanısı alırlar.Geçmişte tanı koyma amaçlı çeşitli tanı kriterler öne sürülmüştür.Bunlardan en sık kullnılanı Tel-Hashomer kriterleri ile Livneh ve arkadaşlarının önermiş olduğu tanı setleridir (Livneh ve ark, 1997). Bunlardan Tel-Hashomer tanı kriterleri kullanışlı ve en geçerli kriterlerdir (Zemer ve ark,1974).

AAA için Tel- Hashomer Kriterleri

• Major kriterler:

- Peritonit, sinovit veya plövrin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
- AA tipi amiloidoz (bu duruma neden olabilecek başka bir hastalık yokluğunda)
- Düzenli kolşisin tedavisine iyi yanıt

• Minör kriterler:

- Tekrarlayan ateşli ataklar
- Erizipel benzeri eritem
- Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Tanı için 2 veya daha fazla majör bulgu veya 1 majör + 1 minör bulgu gereklidir, 1 majör + 1 minör bulgu olası AAA olarak adlandırılır ve kolşisin tedavisine yanıt verip vermemesine göre kesin tanıya gidilir.

Livneh ve ark. kolşisinin minör bir bulgu olarak yer aldığı ve Tell-Hashomer kriterlerine göre daha kapsamlı bir tanı kriteri oluşturmuşlardır (Livneh ve ark,1997; Livneh ve Langevitz,2000). Livneh ve Ark.'nın önerdiği AAA tanı kriterleri majör kriterler, minör kriterler ve destekleyici kriterlerden oluşmaktadır (Tablo2.1).

MAJÖR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
1-4'teki tipik ataklar	1. İnkomplet göğüs atakları
1. Peritonit (generalize)	2. İnkomplet artrit atakları
2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit	3. Egzersizle bacak ağrısı
3. Monoartrit (diz, ayak bileği,kalça)	4. Kolşisine iyi yanıt
4. Tek başına ateş	
5. İnkomplet abdominal ataklar	
DESTEKLEYİCİ ÖLÇÜTLER	
1. Ailede AAA öyküsü	
2. Uygun etnik köken fibrinojen düzeylerinden bir veya daha	
3. Yirmi yaş öncesi başlama fazlasında patolojik sonuçlar ile seyreden	
4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak geçici inflamatuvar yanıt.	
5. Kendiliğinden geçmesi	
6. Ataklar arasındaseptomsuz dönem	
7. Ailede akraba evliliği olması öyküsü	
8. Lökosit, ESH, serum amiloid A	
9. Aralıklı proteinüri, hematüri	
10. Appendektomi veya tanısal laparotomi	

Tablo 2.1.Livneh ve Arkadaşlarının AAA Tanı Kriterleri

TİPİK ATAKLAR	İNKOMPLET ATAKLAR
1. Tekrarlayıcı (aynı yerde 3'ten çok), 2. Ateşli (rektal, 38 derece veya daha yüksek) 3. Kısa süreli (12 saat-3 gün) nöbetlerdir.	Aşağıda belirtilen özelliklerden birisi veya ikisi bakımından tipik ataklardan farklı, ağrılı ve tekrarlayıcı ataklardır 1. 38 dereceden düşük veya normal ateş 2. Klasik nöbetlerden daha uzun veya daha kısa nöbetler 3. Abdominal ataklar esnasında peritonit bulgularının olmaması 4. Lokalize abdominal ataklar 5. Spesifik olmayan yerleri tutan artrit

Kesin tanı; 1 veya daha fazla majör ölçüt veya 2 veya daha fazla minör ölçütün olması

veya

1 minör, 5 veya daha fazla destekleyici ölçütün olması

veya

1 minör ölçüt ile beraber destekleyici ölçütlerden ilk 4 tanesinin olması gerekmektedir

2.1.7. Tedavi

AAA'ya yönelik tedaviler 1973 yılına kadar ağrıyı hafifletmek veya kesmek yönündeyapılan girişimlerden ibaretti. Goldfinger ve arkadaşları tarafından kolşisinle tedaviönerilmiştir (Goldfinger ve ark,1972;Zemer ve ark,1974).Kolşisiin bilinen en iyi etkisi, nötrofillerdeki mikrotübüller üzerinedir. Mikrotübüllere bağlanarak tubulin fonksiyonlarını bozar. Nötrofillerin kemotaksisini ve endotelle olan bağlantısını bozarak anti-inflmatuar etki gösterdiği sanılmaktadır(Centola ve ark,2000; Pras ve ark,1992).Kolşisin tedavisine yanıtındaki bireysel farklılıklar genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerebağlıdır (Saatçi ve ark, 1997). Ancak kolşisininetkinliği 3 faktöre bağlı ve bunlardan ilki tedaviye başlanma anındaki böbrek hastalığındurumudur. İkinci faktör tedavide kullanılan ilaç dozudur. Bunlardan üçüncü faktör ise tedaviye başlanıldığındaki histopatolojik bulgulardır (Saatçi ve ark,1997;Livneh ve ark,1994).

AAA hastalarının %5-10'unda 2 mg/gün düzenli kolşisin kullanımına rağmen ataklar kontrol altına alınamaz. Üç ayda ikiden fazla atak olması genel olarak kolşisine direncin bir göstergesidir (Lidar ve ark,2004). Kolşisin ile tedavide hastaların %75 'inde tam remisyon sağlanırken %95'inde ise belirgin iyileşme görülmektedir. Kolşisin tedavisine iyi yanıt veren karın ağrısı ve plevral ataklarken, tedaviye dirençli olan ise eklem bulgularıdır. AAA 'ın atak tedavisinde kolşisin, analjezikler, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, interferon (IFN)- α ve metil prednizolon infüzyonu önerilmektedir. Atak başladıktan sonra kolşisinin dozunun artırmanın bir yararı yoktur. Esas olan atağın başlamasını düzenli olarak kolşisin kullanarak engellemektir. Kolşisine dirençli veya kolşisini tolere edemeyen hastalarda, azatiopirin, talidomid, IFN- α , serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), anti-TNF- α ajanlar ve anakinra, rilonacept ve canakinumab gibi IL-1 antagonisti ilaçların etkinlikleri araştırılmıştır. Türk olgu serisinde azatiopirinle birlikte kolşisin kullanılmasıyla, atak sayısının azaldığı, AAA ile ilişkili amiloidozda proteinüri ve serum kreatin seviyesinde azalma olduğu gösterilmiştir (Sayarlioglu ve ark,2006). Talidomidin 2mg/gün dozlarında kolşisine dirençli AAA olgularında yanıt alındığı, fakat teratojenite ve periferik nöropati gibi yan etkileri nedeniyle klinik kullanımın sınırlı olduğu belirtilmiştir (Seyahi ve ark, 2002). IFN- α 'nın ataklar sırasında etkiliği olduğu buna rağmen profilaktik kullanımında etkisiz olduğu bildirilmiştir (Tunca ve ark,1997). Yapılan bir çalışmada, SSRI'ların AAA'da akut atak sayısını azalttığı tespit edilmiştir (Onat ve ark,2007). Anti-TNF - α ilaçların etkinliği ile ilgili olgu sunumları ümit vericidir. Bu ilaçlar; AAA artrit, uzamış artrit, AAA'ya eşlik eden spondiloartrit ve AAA ile ilişkili amiloidoz tedavisinde kullanılmış olup ataklarda azalma veya remisyon ile sonuçlanan veriler elde edilmiştir (Daysal ve ark,2005). IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra'nın kolşisin birlikted kullanılmasıyla atak sıklığı, süre ve şiddetinde azalma ve amiloidozda olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (Roldan ve ark,2008). Olgu bildirimlerinde rilonacept ve canakinumab ile olumlu sonuçlar elde edildiğine dair bilgiler bulunmaktadır.

2.1.8. Prognoz

AAA' da amiloidoz gelişimi prognozu belirler. Bu nedenle amiloidoz olmaması için kolşisinin yaşam boyu, yeterli dozda devam etmesi gerekir. Kolşisintedavisinde önce AAA hastalarının yaklaşık %40'ın da

amiloidozgelişmekteydi. Düzenli kolşisin alamayanlarda da %30 sıklıkla amiloidoz bulunabilir (Zemer ve ark,1986). Türk popülasyonda 2014 yılında yapılan çok merkezli çalışmadaamiloidoz oranı %8,6 olarak bildirilmiştir (Kasifoglu ve ark,2014). Amiloidozdan ölenlerin %90'ı 40 yaşından küçük, %6'sı 6 yaşından küçüktür (Pras ve ark,1982).

AAA'da olan mutasyonlar ile hastalık ciddiyeti arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda; homozigot M694V mutasyonu taşıyan hastalarda hastalığın daha ağır olduğu, erizipelbenzeri eritem ve artrit oranının da daha sık görüldüğü belirtilmiştir (Pras ve ark,1998;Yalçınkaya ve ark,2000). M694V mutasyonu taşıyan hastalarda amiloidoz sıklığının artmış olduğu belirtilse de Türk popülasyonda yapılan çalışmada böyle bir ilişki saptanmamıştır (Turkish FMFStudyGroup, 2005).

2.1.9. AAA'nin Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları

Otoimmün hastalıkların çoğunda kardiyovasküler hastalıklar, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. AAA'da da kardiyovasküler tutulum nadir olmakla birlikte görülebilmektedir (Knockaert ve ark,2007). AAA, akut atak dışında ataksız dönemde de inflamasyon ile seyreden bir hastalıktır. Kronik inflamasyon; endotelyel disfonksiyonuna ve ateroskleroza yol açarak kardiyovasküler sistemi etkilemektedir. AAA'lı hastalarda perikardit, ateroskleroz, aritmi ventrikül disfonksiyonları, kalp hızı değişkenliğinde azalma ve aort elastisitesinde değişiklikler olabileceği bildirilmiştir (Çalışkan ve ark,2007, Tavlilve ark,2008, Canpolat ve ark,2012).

Otoinflamatuvar hastalıklardan olan AAA akut serözit atakları ile seyrettiği için perikardit ve perikardiyal efüzyon oluşturması en bilinen kardiyak tutulumlardandır. İnflamatuvar süreç, miyokard, epikard ve perikard tutulumuna neden olur. Perikardit görülme oranı Türk AAA çalışma grubu %1,4, Tutar ve arkadaşları %3,6 olarak bildirmişlerdir (Turkish FMF Study Group,2005). Ülkemizde yapılan bu çalışmaların aksine, Dabestani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada AAA hastalarındaki perikardit sıklığı %27 olarak bildirilmiştir(Dabestenive ark,2010). AAA hastalarında ritim anomalileri ve ileti bozuklukları olduğu da gösterilmiştir (Rogers ve ark,1989; Daniels ve ark,1995). İleti

bozukluklarına neden olan ana nedenin endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz olduğu bilinmektedir.

İnflamasyon, aterosklerozun gelişmesi ve ilerlemesinde, akut koroner hastalığın gelişmesi veya kronik iskemik kalp hastalığı oluşmasında önemli bir sebeptir (Langevitz ve ark, 2001). Kronik inflamasyonla seyreden tüm hastalıklar gibi AAA'lı hastalarda erken koroner arter hastalığı gelişmesi açısından risk taşımaktadırlar (Turkish FMF Study Group, 2005). Semptomların olmadığı dönemlerde bile inflamasyonun devam etmesi nedeni ile bu risk daha fazladır (Canpolat ve ark, 2012). Langevitz ve arkadaşları, kolşisin tedavisi altında olan AAA'lı hastalarda koroner arter olayların prevalansını %15,5 olarak saptamışlardır (Langevitz ve ark, 2001). Bu oranın genel popülasyondaki koroner arter hastalığı prevalansı ile benzer olması nedeniyle, kolşisinin iskemik kalp hastalığı insidansını azalttığı sonucuna ulaşmışlardır. Miyokard tutulumu, özellikle ventrikül diyastolik disfonksiyonu inflamatuvar hastalıklarda yaygın görülen bir problemdir. Kalp kasındaki fibröz skar, anormal miyokardiyal kollajen depolanması, fokal inflamasyon, vaskülit, arterit gibi çeşitli mekanizmalar ile ventrikül disfonksiyonunun olduğu bilinmektedir (Sarı ve ark, 2008). AAA'lı hastalarda ventrikül fonksiyonlarında da bozulma olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Caliskan ve ark, 2007; Sarı ve ark, 2008; Tavi ve ark, 2008; Canpolat ve ark, 2012). Terekeci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ventrikül fonksiyonlarında bozulma saptamazken, Çalışkan ve arkadaşları ile Tavi ve arkadaşları sol ventrikül fonksiyonlarının bozulduğunu, Sarı ve arkadaşları ise sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulduğunu göstermişlerdir (Çalışkan ve ark, 2007; Sarı ve ark, 2008; Tavi ve ark, 2008; Terekeci ve ark, 2008).

Miyokardiyal tutulum ve otonomik disfonksiyon ise repolarizasyon bozukluklarına neden olabilmektedir. Repolarizasyon bozuklukları olarak P dalga dispersiyonu ve QT dispersiyonunda (QTd) uzama görülebilmektedir. P dalga dispersiyonunda uzama atriyal taşikardiye, QT dispersiyonunda bozulma ventriküler taşikardiye neden olmaktadır. QT dispersiyonunda uzama, "torsades point" ve ani ölüme yol açar. Nussinovitch ve arkadaşları, AAA ve kontrol grubu arasında QT dispersiyonunda farklılık saptamazlarken, Akçay ve arkadaşları AAA'lı hastalarda QT dispersiyonunun kontrol grubuna göre daha uzun olduğunu ve bu hastalarda

ventriküler aritmilere eğilim olabileceğini göstermişlerdir (Akçay ve ark,2009;Nussinovitch ve ark,2010).

2.2. Arteriyel Sertlik

Arteriyel sertlik; aterosklerotik risk faktörlerinin (DM, sigara içimi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon) artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir(Mitchell ve ark,1997;Choe ve ark,1999;Franklin ve ark,2001;Kostis ve ark ,2001;Vaccarino ve ark,2001). Artan aortik sertlik veya azalan mekaniksel gerilim; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Kan basıncının ve yaşlanmanın damar üzerine etkileri ortadan kaldırdıktan sonra artmaktadır (Forette ve ark, 1998;Blocher ve ark,1999).Arteriyel sertlik; KAH, serebrovasküler ve periferik damar aterosklerozunun belirleyicisidir(Galis ve Khatri,2002). Genellikle, arteriyel sertlik yerine kullanılan bu terim arteriyelelastisite, distensibilite veyakompliyansda azalma terimleri de kullanılabilir. Eşanlımlı olmamasına rağmen, bu terimler sıklıkla birbirinin yerine kullanılabilmektedir.

Arteriyel sertlik aynı zamanda metabolik bozukluklarla ve yaşlanmayla da ilişkilidir. Arteriyel sertliğin artması ateroskleroz, kronik böbrek yetmezliği, yaşlanma süreciyle birlikte ve DM gibi birçok hastalığın sonucudur (Mitchell ve ark,1997;Choe ve ark,1999;Franklin ve ark,2001;Vaccarino ve ark,2001). Arteriyel sertlik, total mortalitenin bir belirteci olmanın yanı sıra; böbrek yetmezliği, strok, demans, kalp yetersizliği ve miyokard infarktüsü gibi damarsal hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (Benetos ve ark,1997;Forette ve ark,1998;Blocher ve ark,1999;Kostis ve ark, 2001;Galis ve ark,2002). Yakın zamanda Safar ve arkadaşları arteriyel sertliğin istirahat ve stresle birlikte olan enerji tüketimine katkıda bulunmanın yanı sıra, aynı zamanda yaşlı kesimde ortostatik hipotansiyona neden olmakta ve nefes darlığı oluşumuna daha fazla katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Safar ve ark,2003).

2.2.1. Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity-PWV)

PWV bir arteriyelsertlik ölçüsüdür (Wilkinson ve ark, 1998a; Nichols, 2005). Son derece tekrarlanılır, invazivnon-invaziv olarak insanlardaölçmekkolaydır

(Wilkinson ve ark, 1998b). PWV teknik olarak büyükarteresnekliğininperiferik arterdalgaanalizindendeğerlendirilmesidir (Asmar ve ark, 1995). İki kayıt noktası arasındakibasınç geçişzamanıölçümlerindenhesaplanır. Arteriyel sertliğin bir dizini olan PWV aterosklerozun erken bir belirticidir. Artmış PWV ile ateroskleroz arasında bir ilişkinin olduğu raporlanmıştır (Wilkinson ve ark, 1999). Kardiyovasküler olaylarvetüm nedenlere bağlı mortaliteylegüçlü birilişkisi vardır (Blacher ve ark, 1999; Laurent ve ark, 2001; Cruickshank ve ark, 2002). PWV sağlıklı gençler bireylerde istirahatte 3-5 m/s'dir.

2.2.2. İskemik Kalp Hastalığı İçin Risk Faktörü Olarak Arteriyel Sertlik

Nabız basıncıyla koroner arter hastalığı arasındaki güçlü bir ilişki vardır. Bu güçlü ilişkinin olması arter sertliğinin KAH'da bir risk faktörü olduğunu düşündüren ilk bulgu olarak kabul edilmektedir (Dame ve ark,1989;Benetos ve Safar,1997;Domanski ve Mitchell,1999). Boutuyrie ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı,15 yıllık süreyle takip edilen bu çalışma, büyük arter sertliğiyle koroner sonuçlar arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır (Boutuyrie ve ark, 2002).

Nabız dalga hızını da içeren arteriyel sertlik indeksleri anjiyografileri yapılan KAH sahip olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştu. Bu mevcut duruma göre aortadaki ve koronerlerdeki ateroskleroz bağlı olarak gelişebilir. Büyük arter sertliği aorta ve koronerlerde ateroskleroz için anlaşılabilir bir yöntem olup ve basit bir ölçüm olarak ele değerdendirilebilir (Mitchell ve ark, 2005). Başka bir açıdan değerdendirildiğinde, büyük arter sertliğinin irsi olabileceği (Medley ve ark, 2002) ve arter sertliğiyle arter yapısını düzenleyen bir kısım genlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Benetos ve Gautier,1996;Antikoinen ve ark, 1998; Medley ve ark, 2002,2003;Durier ve ark,2003).

Büyük arter sertliği ister koroner aterosklerozun bir nedeni, isterse işareti olsun bunlardan tamamen bağımlı olmadan arter sertliğinin miyokardiyal kan akımı ile ihtiyacı arasındaki dengeye olumsuz bir etkisinin olacağı beklenilmektedir. Büyük arteriyel sertliğine bağlı olarak artan nabız basıncı, koroner arter hastalık sonucunda artmış sistolik basınç ve ard yük üzerinden de etkili olmaktadır (Rajkumar ve ark,1997). Kronik afterload artması sonucu sol ventrikül hipertrofisine neden olup ve azalmış kapiller/miyozit oranına neden olduğu bildirilmiştir (Li ve ark,1999;Xu ve ark,2000;Lakatta,2003; Lekakis 2004;Nitta ve ark,2004). Ayrıca koroner

perfüzyonda ki azalma, diyastolik basınç azalmasına bağlı olarak azalmaktadır.

2.2.3. Arteriyel Sertliğin Yapısal Komponentleri

Damar duvar yapısında görev alan oluşturan iki protein; elastin ve kollajendir. Damar duvarının stabilitesi, kompliyansı ve esnekliği bu proteinler aracılığıyla olur. Kollajen ve elastin damar duvarını sağlamlaştıran iki proteindir. Bu dinamik süreç üretim ve sonrasında yıkım şeklindedir. Bu dengenin bozulmasına sebep olarak inflamasyonun aktivasyonu, elastin yapısının kalitesinde azalmaya ve aşırı anormal kollajen sentezine neden olur. Bu etkenler sonuçta, arteriyel sertliğin oluşmasına katkıda bulunur (Kuzuya ve ark,2001). Luminal basınç artması ve hipertansiyon, aşırı kollajen üretimini stimüle eder (Wendt ve ark,2002). Histolojik kesitlerde, sertleşmiş damar duvarların intimasında; hücre içi adezyon molekülleri, sitokinler, transforming büyüme faktör (TGF)-B, artmış olan matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler, makrofajlar, infiltratif damar düz kas hücreleri, artmış kollajen, yıpranmış ve kırılğan elastin molekülleri, normal olmayan ve bozulmuş endotel hücrelerin olduğu ortaya çıkarılmıştır (Schmidt ve Stern,2000). Damar duvarında bulunan ekstraselüler matriks (ECM); glikoprotein, proteoglikan, kollajen ve elastinden oluşmaktadır. Esnekliği ve bütünlüğü sağlayan kollajen ve elastin, katabolik matriks metalloproteinazlar (MMP) aracılığıyla düzenlenmektedir. MMP'ların kollajeni ve fibrinini yıkan litik etkilere sahiptir. Bu etkilere rağmen, elastin ve kollajen protein moleküllerinin üzerine etkinliği daha azdır. İnflamatuar hücrelerden damar hücreleri, nötrofiller, polimorfonükleer ve makrofajlar, kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 ve serin proteaz) sentezlerler (Taddei ve ark,2001). Kemotaktik ajanların aktivasyonu ve dış selüler bazal membran yıkımı, jelatinaz (MMP-2 ve MMP-9) aktivitesiyle oluşmaktadır (Lakatta ve ark,2003; Lyons ve ark,1997). Enzim aktivitesi, reaktif oksijen türleri, plazmin, trombin, MMP-MMP etkileşimi, pro-MMP proteinlerinin bölünmesiyle aktive olan post-translasyon ve gen ekspresyonunun artışı aracılığıyla regüle edilmektedir (Miyazaki ve ark,1999; Taddei ve ark,2001).

Kondroidin sülfat depozitlerinden heparin sülfat, fibronektin ve proteoglikanlar damar duvarındaki ekstraselüler matriksin kalınlaşmasına ve sertleşmesine neden olur. Kollajen molekülleri damar duvarında güçlü bir şekilde gerilime neden olur, çözünmez hidrolitik enzimlere bilgilerin sunulmasından birlikte

karşılıklı olarak birbirlerine bağlanırlar. Gerçekleşen bu moleküller arası bağlantıların devamlılığının bozulmasıyla beraber kollajen matriksin çözülmesine sebep olur. Sonuçta bu mevcut durum kollajen içeriğinin artmasına neden olur ve bunla beraber daha fazla organizasyonu bozulmuş ve fonksiyone olmayan fiber dağılımının ortaya çıkmasına sebep olur. Elastin protein molekülleri, desmozin ve izodesmozinin karşılıklı bağlantısıyla sağlamlaştırılır. Üstelik değişik serin ve metalloproteaz ürünleri elastin protein moleküllerini yıkar ve hasara neden olur. Arteriyel sertlik glutasyon son ürünlerinin ilerlemesinde (advanced glycation and products (AGE) rol oynar. Kollajen gibi proteinler glutatyonla karşılıklı olarak uzun süre bağlanır, bu olay enzimatik olmayan bir bağlanmayla geri dönüşümsüz olarak sonuçlanır. Kollajen ve AGE bağlantısıyla beraber hidrolitik dönüşüme daha az yatkın hale getirir ve serttir. Bu bağlantıların sonucunda yapısal olarak yeterli olmayan kollajen molekülleri birikmesine neden olur (Verzijl ve ark,2000). Buna benzer olarak, elastin molekülleri damar duvarındaki elastik matriksi azaltırlar. Bunun sonucunda AGE karşı zincir bağlantısını etkin hale getiririrler. AGE bu etkinlerin yanı sıra ayrıca nitrik oksit etkisiyle endotelial hücre fonksiyonunu etkilenir ve oksidan türlerinden, peroksinitrit gibi oksidanın artmasına neden olur (Rojas ve ark, 2000). İmmünglobülin süper familya reseptörlerin varlığına rağmen, AGE damar adezyon moleküllerini, büyüme faktörü, proinflatuar sitokinler, oksijen radikal moleküllerin oluşmasına, NF-KB, p12 (ras) salınımının artışı, stresi ve inflamatuvar yanıtını aktive etmektedir. Bu gibi mediyatörlerin MMP aracılığıyla arteriyel sertliği arttırırlar ve bunun sonucunda endotelial disfonksiyona da katkı sağlar. Tüm bunların sonucunda, endotelial fonksiyonun bozulmasına, artan düz kas tonusuna, akım aracılığıyla oluşan dilatasyonda azalma, oluşan damar endoteli hasarına yeterli olmayan cevap, yeniden damarlanmada azalma ve aterosklerotik plak formasyonunda artışa neden olurlar (Rojas ve ark,2000;Kuzuya ve ark,2001;Wendt ve ark,2002). Aterosklerotik lezyonların oluşması ve damar duvarındaki lipid depozit birikimlerinin tek başına arteriyel sertliğe katkıda bulunması çok net değildir. İzole hiperkolesterolemili olan genç bireylerde arteriyel kompliyans normal veya artmıştır. Yaşın artmasıyla birlikte, LDL ve arteriyel gerilme arasında ters bir ilişki vardır. Endotelial fonksiyonun bozulmasında daha fazla etkilidir (Giannattasio ve ark,1996). Aterosklerozun oluşumuna oksidatif stres, proteaz ve remodeling kaskadı benzer birçok inflamatuvar olaya dahil olduğu nettir. Bu mevcut olay kollajen ve

elastin moleküler yapısında değişiklikler, vasküler remodeling’inde değişmeye neden olur. Bunlara rağmen sertlik ve ateroskleroz çoğunlukla birlikte dir.

2.2.4. Arteriyel Sertlikte Hücrelerin Rolü

Damar düz kas hücre gerilimi (VSMC) ve endotel hücreleri; arteriyel sertlik gelişmesine katkı sağlar. VSMC, mekanostimülasyon aracılığıyla düzenlenir. Bu mekanostimülasyon, nitrik oksit (NO), endotelin, anjiyotensin II gibi parakrin mediyatörler, oksidatif stres, kalsiyum seviyesindeki değişikliklerle ve hücresel gerginlik aracılığıyla düzenlenir. Endotelyal disfonksiyon asetilkoline bozulmuş vazodilatör cevabın bir sonucudur. Bu oksijenazlar (ör. NADPH, siklooksijenaz, ksantin oksidaz), konstrükte hormonlar, hiperporalizasyon sonucu türeyen endotelyal faktörler ve NO arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Arteriyel sertlik ile ilişkili olarak bulunan asimetrik dimetilarginin, doğal NO sentetaz inhibitörlerinin salınımı azalır, tersine NO ekspresyonu artar (Rojas ve ark,2000). NO biyoyararlanımı olası AGE’ler, stresin ve hormonların sebep olduğu reaktif oksijen radikallerin aktivasyonu ile azalabilmektedir (Taddei ve ark,2001). Endotelyal disfonksiyonun rolü arteriyel sertlikte bilinmesine rağmen, bazı çalışmalarda bu gösterilememiştir.

2.2.5. Arteriyel Sertlik Aterosklerotik Koroner Olayları Öngörebilir mi?

2.2.5.1. Patofizyoloji

Büyük arter sertliği ile ateroskleroz arasında karmaşık olmakla beraber net bir ilişki mevcuttur. Arteriyel sertlik ve ateroskleroz çoğunlukla birlikte bulunur. Yapılan bazı çalışmalarda, aterosklerotik yük ile aort sertliği arasında ilişkinin olduğu tanımlanmıştır.

Bu bilgilerin ötesinde arter sertliği ileride oluşabilecek koroner ve kardiyovasküler olaylar hakkında yol göstericidir. Ateroskleroz ve arter sertliğinde her ne kadar ikisinde de ortak risk faktörleri (hipertansiyon, sigara gibi) olsalar da klinik ve patolojik olarak ateroskleroz ve arteriyosklerozu farklı konu başlıkları altında değerlendirmek gerekmektedir. Büyük arterlerin sertliği kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına farklı mekanizmalarla katkıda sağlamaktadır (Lakatta ve Levy,2003; Najjar ve ark,2005). Aort sertliği geliştikçe, periferden yansıyan basınç

dalgalanmasının daha hızlı dönmesine ve tamponlama mekanizmasının azalmasına neden olur. Sonuçta sistolik basıncın artışına bağlı olarak nabız basıncı da artmaktadır. Bu sistolik basınç artışıyla birlikte sol ventrikül hipertrofisini neden olmakta ve ventriküler sertleşmekalp yetersizliğine ve diyastolik disfonksiyon neden olur(Lakatta ve Levy,2003). Eşlik eden diyastolik basınç azalmasıyla koroner kan akımını azalmaya ve iskemiye sebep olur. Artmış nabız basıncıyla karotis gibi diğer arterlere de iletilmekte, damar duvarındaki stresi azaltmak için remodeling başlar ve intima-media kalınlığının artmasınaneden olur. Arteriyel sertlik aynı anda arteriyel damar duvarındaki dairesel elastik liflerin yorgunluk kırılmasını ve stresi artırır. Damar duvarının iyice sertleşmesiyle bu durum bir kısır döngüye neden olur.

2.2.6. Endotel Fonksiyonları

Damar duvar yatağını döşeyen tek sıralı hücre tabakası endoteldir. Kardiyovasküler sistem homeostazda önemli bir role sahiptir. Bu hücreler endotelin--1 ve NO'ı da içeren bir takım vazoaaktif mediatörler salgırlar. Güçlü bir vazodilatatör olmasının yanında NO'in önemli ateroskleroza engelleyici etkileri mevcuttur. Bunlardan bazıları adezyon molekül salınımının, trombosit kümelenmesinin ve düz kas hücre proliferasyonunun inhibe edilmesidir. Bir takım kimyasal ve farmakolojik uyarıların NO üretimini düzenlemesine rağmen shear stres in vivo olarak en önemli fizyolojik stimülandır. Arterlerdeki sertlik arttıkça ortalama shear stresde artabilir. Bununla beraber shear stres oranıda düşer (Bergel,1972). Böylelikle endotelyal kaynaklı NO yapımı azalır, bununla birlikte aterom oluşumunda bir başlangıç sebebi olur. Karotislerde oluşan aterom plaklarının belirgin olarak düşük shear stres oranın düşük olduğu bölgelerde yerleştiği bildirilmiştir (Gow,1972). NO'in biyoyararlanımının azaldığı endotel disfonksiyonu da hipertansiyon ve KAH'ı olanlarda, koroner olaylar ve kardiyovasküler hastalıklar için öngörücüdür(Schachinger ve ark, 2000; Suwaidi, 2000; Perticone,2001). Azalmış NO üretimi, arteriyel sertliğin ilerlemesine neden olur. NO sentetaz inhibisyonunlokal arteriyel sertlikte artmasına neden olduğu gösterilmiş olup ve bu da in vivo olarak endotelyal kaynaklı NO'in arteriyel sertlikregülasyonundaki rolü ile ilgili hipotezini desteklemektedir(Wilkinson,2002; Schmitt,2005).

2.2.7. İnflamasyon

Ateroskleroz, son yapılan çalışmalar birlikte inflamatuvar bir olay olarak gösterilmektedir. Gerçekte inflamatuvar akut faz yanıtı olan CRP düzeylerinin, KAH mevcut olan ve beraberinde morbid başka bir hastalığa sahip olmayan bireylerde ilerde gelişebilecek kardiyovasküler hadise riskini öngördüğü bildirmiştir (Libby,2002). Son zamanlarda kardiyovasküler risk faktörleri ve aşikâr aterosklerotik hastalığı olmayan bireylerde büyük arter sertliği ile CRP arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Yasmin ve ark,2004;Duprez,2005). Enteresan bir şekilde hastalığa sekonder meydana gelen veya deneysel olarak akut sistemik inflamasyonlar geri dönüşümlü olarak aortik sertliğe neden olmaktadır (Booth ve ark,2004;Yasmin ve ark,2004;Duprez,2005). Tüm bunlar arteriyel sertlikte, inflamasyonun muhtemelen endotel disfonksiyonuna sekonder rolü olduğunu anlaşılmaktadır.

2.2.8. Tanı Yöntemleri

İnvaziv ve non-invaziv metodlar yapısal kardiyak hasarı tespit edebilir. Endotel disfonksiyonu ve damar sertliğini inceler ancak pletismografi ve sonografi tabanlı teknikler (dahili ile donatılmış elektrokardiyogram monitör gibi) daha çok kullanılmaktadır. Distal dolaşımdaki artmış kan akımında kesilme olmasından sonra endotelde brakial arter akış hareketindeki yanıtı dilatasyondur. Ancak kol iskemisi de hastalar tarafından iyi tolere edilmez. Supin pozisyonda yatan bir hastada nabız dalga hızı ve nabız dalga analizi non-invaziv olarak yerel, bölgesel / segmental veya sistemik arteriyel sertliği cilt üzerine kalem gibi cihazlar yerleştirilerek ölçülebilmektedir. Endotel disfonksiyonunu değerlendirmede teşvik edici görüşler olsa da bazı olgularda sonografik teknikler ve sonuçlar arasında hiçbir ilişki yoktur. Brakial arter akış hareket genişliğine bağlı karotis sertlik parametreleri hastada hiçbir stres olmadan senkron EKG'li M mod ultrasonografi ile kolaylıkla ölçülebilir. Kommün karotis arterdeki sistol ve diyastol arasındaki büyük artış ve damar çapındaki azalmanın ölçüleridir (Enrico ve ark,2010;Sherer ve ark,2010).

EKG’li M mod ultrasonografi ile ölçülebilen parametreler

- Flow motion dilatasyon (FMD)
- Pulse wave velocity (PWV)
- Vascular strain (VS)
- Vascular distensibility (VD)
- Vascular stiffness (VSf)
- Pulse-strain elastic modulus (PSEM)
- İntima-media thickness (IMT)

2.2.9. Nitrik Oksit

2.2.9.1. Nitrik OksitSentezi

Nitrik oksit (NO); endotel hücrelerinde kaveolae’da (hücre membranında invaginasyonlar) lokalizeolan endotelyal NO sentetaz’ın (eNOS), enzimatik etkisi ile prekürsörü olan L-argininden sentezlenir. Kaveolin-1, kalmoduline bağlanarak, eNOS etkisini bloke eder. Kalsiyumun (Ca^{++}) kalmoduline bağlanmasıyla kaveolin-1’i ayrılır ve bunun sonucunda eNOS aktive olur ve NO üretimine neden olur. NO üretiminde, tetrahidrobiopterin (THB) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörler de rol oynar (Jean and Peter, 2004).

NO, endotelyal kaynaklı nitrik oksit sentetaz (eNOS) enziminin etkisiyle L-argininden sentezlenir ve bu reaksiyonda THB ve NADPH gibi kofaktörleri kullanır. shear strese veya vazodilatör agoniste cevap olarak artan intraselüler kalsiyum (Ca^{++}), kaveolin’i kalmodulin’den (CaM) ayırır ve böylece eNOS uyarılmış olur. NO damar düz kas hücrelerine difüze olur ve guanilat siklaz (GC) enzim sistemini aktive eder. Guanozin trifosfat c(GTP) siklik guanozin monofosfata (GMP) dönüşür ve bunun sonucunda gevşeme gerçekleşir. eNOS, redüktaz ve oksijenaz segmentleri olmak üzere iki globüler protein modülünden oluşmaktadır. Redüktaz ve oksijenaz segmentleri esnek protein yapı ile birbirlerine bağlanmıştır. Bu segmentlerden redüktaz segmenti, NO sentezi için NADPH’a bağlanarak

dehidrojenasyonu katalize etmek için gerekli olan elektronları üretir. Esnek protein yapıdan oksijenaz segmentine elektronlar transfer edilir ve bu elektron transferi kalmodulinin (CaM), esnek protein parçasındaki özel bağlanma bölgesine kalsiyum aracılığıyla bağlanmasıyla aktive edilir. Diğer bir segment olan Oksijenaz, NO üretimi için gerekli olan katalitik merkezden oluşur ve L-arginini, hem'i, tetrahidrobiopterini (THB) bağlar(Jean and Peter,2004). NO sentezininmeydana gelmesi için gerekli olan olaylar aşağıdaki basamaklardan oluşmaktadır:

- a. Etkili NO sentezi için eNOS'un kaveolae'ya (hücre membranındaki invajinasyonlar) lokalizasyonu gereklidir. Miristoylasyon (myr) kotranslasyonuna gerek duyduğu gibi, eNOS'un posttranslasyonel palmitoylasyonuna da (palm) gerek duyar.
- b. Kaveolae'nın majör dış proteini olan kaveolin-1, eNOS ile birleşerek eNOS'un inhibisyonuna neden olabilir vebu inhibitör bağlanmanın engellenmesi eNOS aktivasyonu için gereklidir.
- c. eNOS'un temel allosterik aktivatörü, CaM'dır. CaM'in spesifik bölgesine bağlanmasıyla, eNOS'un redüktaz segmentinden katalitik merkezine olan elektron transfer hızını artırır.
- d. eNOS aktivitesi, serin 1177 parçasının fosforilasyonuyla regüle edilmekte,fosforilasyonun aktivasyonu ısı şok proteini 90'na (Hsp 90) ve kinaz Akt ihtiyaç duyar. HSP-90, eNOS ve Akt arasında köprü vazifesi görür.
- e. Substrat L-arginin'in, eNOS'un katalitik bölgesine bağlanmasıyla, kompetitif antagonisti olan asimetrik dimetil arginin (ADMA) tarafından bloke edilir.
- f. NO sentezi için THB kofaktörü gerekmektedir. THB'ün azalması; eNOS'un ayrışmasına yol açar ve bu da eNOS tarafından sentezlenen NO yerine süperoksit (O₂⁻) üretimiyle sonuçlanır.
- g. NO düzenli bir şekilde üretilse dahi devamında özellikle yüksek oksidan stres durumlarında ortaya çıkan süperoksit anyonu tarafından inaktive edilir. Shear stres, eNOS salınımını artırır. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) NO'yu inhibe eder.YüksekADMA düzeyleri de hem endotel disfonksiyonu hemde ateroskleroz ile ilişkilidir. Nitrik oksit, endotel kaynaklı vazodilatasyonu, endotelin ve anjiotensin (AT-II) gibi endotel kaynaklı

vazokonstriktörlerin etkisine karşı koyarak sağlar. Bunun yanında trombosit agregasyonu ve adezyonu, lökosit adezyon ve infiltrasyonu ile damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. NO, LDL kolesterolün (LDL-K) oksidatif modifikasyonunu engellemektedir(Jean and Peter,2004). LDL oksidasyonu, aterosklerozun gelişiminde majör mekanizma olarak düşünülmektedir(Steinberg ve Witztum,2002). Bunun yanında koroner plakta, plazmanın ve makrofajların okside LDL içeriği akut koroner sendromun şiddetiyle ilişkilidir(Ehara ve ark,2001). NO üretimi veya aktivitesindeki bozulma; vazokonstrüksiyon, trombosit agregasyonu, düz kas hücre proliferasyonu, lökosit adezyonu ve oksidatif stres gibi ateroskleroza artıran etkilere neden olmaktadır (Endres ve ark,1998). Okside LDL-K, eNOS'u inhibe eder ve NO sentezini inhibe eden kaveolin-1 sentezini artırır. LDL'den bağımsız birkaç mekanizmayla oksidatif stres, NO üretimi ve aktivitesiyle yarışır, örneğin serbest radikal süperoksit anyonları NO'yu hızlıca inhibe eder ve bunun sonucunda NO sentezinde rol alan kofaktör THB'i ortadan kaldırır (Jean and Peter,2004).

2.2.9.2. Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA)

Asimetrik dimetil arginini (ADMA) ilk olarak,Vallance ve arkadaşları tarafından 1992 yılında tanımlanmıştır.İnsan plazma ve idrarında NO sentetazın endojen inhibitörü olarak bilinmektedir(Vallance ve ark, 1992; Rainer ve ark,2005). Arginin rezidülerinin metillenmesiyle protein arginin metil transferaz (PRMT) enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir. ADMA'yla birlikte simetrik dimetil arginin (SDMA) ve N-monometil L-arginin (L-NMMA)'den sentezlenir. Plazmadaki düzeyleri ADMA'dan 10 kat daha düşük düzeyde olan L-NMMA, ADMA kadar güçlü bir endojen inhibitördür. SDMA'nın plazmadaki düzeyleri ADMA kadar olsa da, NO sentezi üzerine direkt herhangi bir inhibitör etkisi bulunmamaktadır.

Metil arginin olarak da bilinen ADMA, SDMA ve L-NMMA PRMT enzimleri aracılığıyla sentezlenir. Bu enzim sistemi, S-adenozilmetiyoninden (SAM) bir metil grubunu S-adenozilhomosistein (SAH) oluşturmak üzere arginine transfer eder ve daha sonra da homosisteine hidrolize olur.

PRMT enzimi PRMT-1 (protein arginin metil transferaz-1) ve PRMT-2 (protein arginin metiltransferaz-2) olmak üzere 2 tipi tanımlanmıştır. PRMT-1 histon, RNA bağlayıcı proteini metillerken ADMA ve L-NMMA oluşturur. Oysa PRMT-2 sadece miyelin bazik proteini metiller ve L-NMMA ve SDMA oluşturur. ADMA ve L-NMMA, DDAH (dimetil aminohidrolaz) ile sitrülün ve monometilamin ya da dimetilamine indirgenir. DDAH'ın 2 formu bulunmaktadır. DDAH-1 çoğunlukla nöronal NOS'unsalındığında dokularda bulunurken, DDAH-2 ise eNOS içeren dokularda daha çok bulunmaktadır. Farmakolojik olarak DDAH'ın inhibe olmasıyla birlikte ADMA'yı artırırken, NO üretiminide azaltır. DDAH, kan damarları, pankreas ve beyin gibi birçok organda bulunur. ADMA'nın vucuttan uzaklaştırılmasında başlıca sorumlu organlar böbrekler ve karaciğerdir. ADMA, NOS'un 3 formunun da kompetitif inhibitörüdür. Yüksek L-arginin konsantrasyonlarında geri dönüşmektedir.

ADMA seviyelerindeki artışı 4 teorik mekanizmayla açıklamak mümkündür.

- PRMT enzimi tarafından artan protein metilasyonu
- Daha önceden sentezlenen metilarginin salınımı ve uzamış proteoliz salınımı
- Böbrek atılımında bozukluk
- DDAH'da meydana gelen bozulmuş metabolizması

PRMT düzenlenmesi ile ilgili çok az şey bilinmektedir. Bununla birlikte shear stresin PRMT salınımını ve aktivitesini artırdığı ve kültüre edilen endotel hücrelerinde transkripsiyon faktörü nükleer faktör (κ -B) 'ü aktive ettiği ve bunun sonucunda ADMA sentezini aktive ettiği bilinmektedir. Shear stres, böbrek yetmezliği, kalp, yüksek tuz içeren diyet gibi hipervolemik şartlarda ADMA düzeylerinde artışa neden olabilir. Artmış proteoliz, hipertiroidizm, endotoksemi, müsküler distrofi gibi hiperkatabolik durumlar da ADMA artışına neden olmaktadır.

DDAH metabolizmasındaki bozulma ADMA birikimine öncülük eden mekanizmadır. ADMA ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda ADMA seviyesinin artması azalmış DDAH aktivitesiyle ilişkilidir. DDAH aktivitesi için önemli olan sisteinden indirgenen sülfhidril (SH) grubu, bu enzim sisteminde oksidatif strese duyarlıdır. Oksidatif stres ayrıca, ADMA oluşumuna yol açtığı ve endotel hücrelerinde artmış PRMT-1 salınımıyla aşırı serbest oksijen türleri açığa çıkararak stimüle edebildiğini açıklamaktadır. Ayrıca DDAH, SH grubunun nitrozotioillere

nitrozilasyonu, iNOS tarafından aşırı miktarda NO üretimi olduğunda inaktive edilebilir. iNOS tarafından proinflatuar sitokinler salgılatıldığında NO üretimini kısıtlayabilir ve bu da ADMA'nın plazma seviyesinin artmasına neden olabilir. DDAH aktivitesinde artışla beraber NO üretimini daha da artırır ki, bu da ADMA'nın plazma konsantrasyonunda azalmasıyla sonuçlanabilir (Jerzy ve Anna 2001). Endotel disfonksiyonu oluşmasında, ADMA'nı yeni bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir. ADMA, NOS'un kompetitif inhibitörüdür. Plazma ADMA seviyelerinin ateroskleroz, konjestif kalp yetmezliği gibi birçok kardiyovasküler rahatsızlıklarda yükseldiği gösterilmiştir (Berdowska ve ark, 2001). Artmış ADMA konsantrasyonları hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, diyabet, periferik arteriyel tıkanıklık hastalığında, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği, preeklampsi, erektil disfonksiyon ve diğer klinik durumlarla ilişkilidir (Rainer ve ark, 2005).

Homosisteinin ateroskleroza neden olduğu mekanizmaları; fibrinolitik aktivite ve koagülasyonun modülasyonu, artmış oksidatif stres, endotelial disfonksiyonunu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu içermektedir.

Bu mekanizmalardan bazılarının, NOS'un endojen inhibitörü olan ADMA'nın sebep olduğu anormal NO üretimi aracılığıyla olduğu bildirilmiştir. Son yapılan çalışmalarda, ADMA oluşumunun homosistein metabolizması ile bağlantılı olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle ki hiperhomosisteinemi ADMA düzeylerinde artışa sebep olabilmektedir. Artmış homosisteinemi ve artmış ADMA düzeyleri arasındaki bağ, oral metionin yüklemesinden sonra insanlarda ve hiperhomosisteinemisi olan maymunlarda gösterilmiştir (Hoffmann ve ark, 2003).

ADMA hakkında bilinenler aşağıda belirtilmiştir:

- NOS'un kompetitif bir inhibitörü.
- Protein metabolizmasında turnover ürünü.
- DDAH aracılığıyla metabolize olur.
- DDAH metabolizması sonrasında böbreklerden atılmaktadır.
- Hayvan deneylerinde ve Doku kültüründe ekzojen ADMA enjeksiyonu NO sentezini inhibe eder.

- İnsan ön koluna intraarteriyel ADMA infüzyonu, endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe eder.
- İnsanlarda yapılan ADMA infüzyonu, kardiyak output'u azaltmakta ve sistemikdamar direnci artırır.
- ADMA plazma düzeyleri, endotelyal disfonksiyon ve/veya azalmış NO-sentezi ile ilişkili hastalıklarda artar (Fuchs ve ark,1993).

2.2.9.3. AAA VE ADMA İlişkisi

AAA'li hastalarla yapılan birçok çalışmada ne ADMA ne de homosisteinin, karotis ATS korelasyonu tam olarak tespit edilememiştir. Bununla beraber ADMA'nın arteriyel sertlik indeksi ile yüksek korelasyonu olduğu tespit edilmiştir. ADMA'nın bağımsız olarak arteriyel sertlikte arttığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak ADMA ve homosistein AAA'li hastalarda erken arteriyel sertleşme için biyomarker olabileceği düşünülmüştür. Arteriyel sertlik artışı kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesini gösterdiğinden, arteriyel sertlik markerlarındaki artış hangi hastaların kardiyovasküler hastalık riski taşıdığını belirlememize yardımcı olmaktadır.

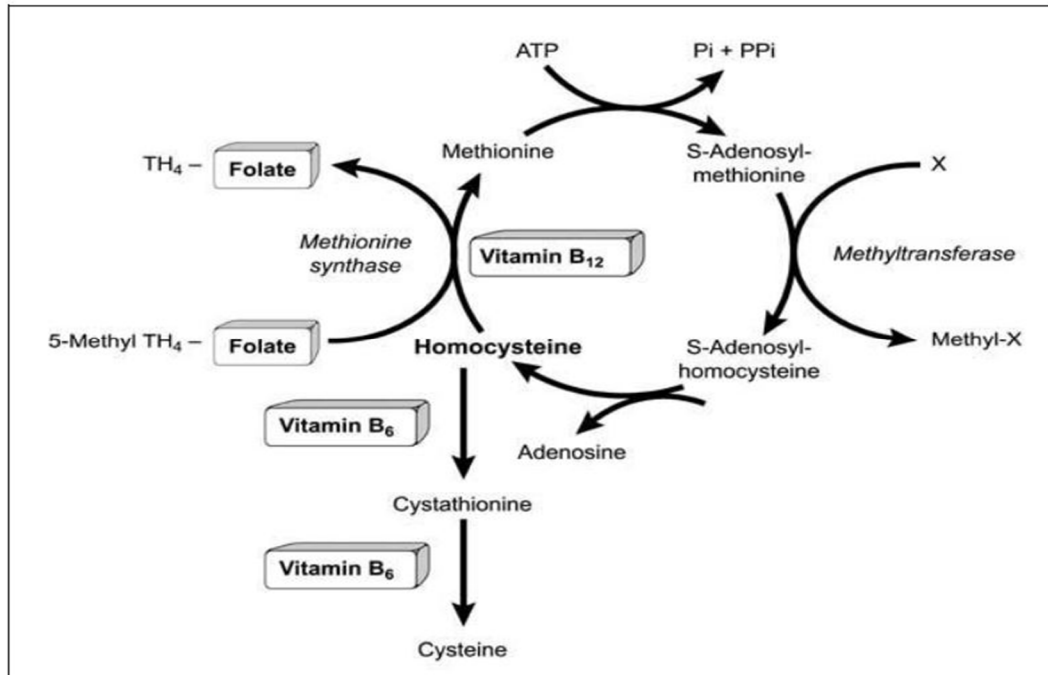
2.2.9.4. Homosistein

2.2.9.4.1. Homosistein metabolizması

Homosistein,metionin metabolizması sonucu oluşan sülfür ihtiva eden bir amino asittir. Hayvansal kaynaklı gıdalarda bol miktarda bulunmaktadır ve metioninin demetilasyonu sonucu homosistein oluşmaktadır. Esansiyel bir aminoasit olan metionin, ya beslenme yoluyla alınır, ya da vücutta var olan proteinlerin bozulmasıyla ya da homosisteinin metabolizmasında rol oynayan remetilasyonuyla oluşmaktadır. Metionin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonyum bileşiği olan S-adenozil metionine (SAM) de dönüşebilmektedir (Engbersen ve ark,1995;Dekou V ve ark, 2001). DNA metiltransferaz enzimi aracılığıyla koparılmasıyla SAM'ın metil grubu, S-adenozil homosisteine dönüşmektedir. Oluşan S-adenozil homosisteinin adenzil kısmı

hidrolitik enzimlerin aracılığıyla parçalanması sonucu homosistein meydana gelmektedir (Dekou V ve ark,2001) .

Homosistein remetilasyon veya transsülfürasyon yolaklardan herhangi birini kullanarak metabolize edilir. Transsülfürasyon basamağında etkili olan enzim sistationin-sentetaz enzimidir.Bu enzim vitamin B6 bağımlıdır. Remetilasyonun kısa basamağında betain homosistein metil transferaz enzimi etkiliyken; uzun basamağında ise metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi etkili olmaktadır. Metionin metabolizması, birçok yolağın birleşme noktasında anahtar rolünde olan bir ara üründür. Birçok dokuda metionin, SAM oluşturmak için ATP ile aktive edilir. Oluşan SAM, Protein Arjinin Metiltransferaz (PRMT) gibi birçok metil transferaza metilarjinin sentezi için metil grubunu verir (Engbersen ve ark,1995).



Şekil 2-2.Homosistein Metabolizması

2.2.9.4.2. Homosistein Düzeyinin Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi

Plazma total açlık homosistein (tHcy) normal düzeyi sağlıklı popülasyonda 5-15 µmol/L arasında gösterilmiştir. Edinsel ve genetik gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Homosisteinin plazma seviyesi cinsiyet ve yaşla yakından ilişkilidir. Yaşın artmasına bağlı olarak homosisteinin plazma düzeyleri hafif artma eğilimi

göstermektedir. Homosistein plazma düzeyini östrojen, beslenme ve kas kitlesinden bağımlı olmadan düşürmektedir. Bu nedenle erkeklerde homosistein seviyeleri kadınlara göre 1 $\mu\text{mol/L}$ daha yüksek tespit edilebilir (Sucu M ve ark,2001;Howard ve ark,2002). Kadınlarda ise plazma tHcy seviyeleri, menopoza sonra artmaktadır. Post-menopozal dönemde kadınlarda saptanan yüksek tHcy seviyeleri menopoz sonrası görülen istenmeyen kardiyovasküler hastalarının sıklığındaki artışa açıklayabilir. Sağlıklı pre-menopozal ve post-menopozal kadınlarda tek başına progesteron veya östrojen progesteron kombine hormon replasman tedavisi, plazma tHcy seviyelerini düşürür. Bu da risklerin azaltılmasına yardımcı olabilir(Kocabalkan ve ark,2000). Hiperhomosisteinemi nedenleri aşağıda Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2.2.Hiperhomosisteinemi Nedenleri (Jacobsen, 1998; Doshi ve ark, 1999; Hankey ve ark, 1999)

	<i>Nedenler</i>
<i>Genetik Nedenler</i>	Homozigot MTHFR defekti Heterozigot MTHFR defekti Termolabil MTHFR defekti Homozigot CBS defekti Heterozigot CBS defekti Kobalamin mutasyonu Metiyonin sentaz defekti Down sendromu
<i>Fizyolojik Nedenler</i>	Yaşlılık Cinsiyet(Erkek) Glomerüler filtrasyon hızında azalma Kas kitlesinde artma
<i>Yaşam şekli</i>	Vitamin alma Sigara kullanımı Aşırı kahve tüketimi Aşırı alkol alımı Sedanter yaşam tarzı Menapoz

	Fiziksel aktivite
Hastalıklar	Vitamin B12 eksikliği Vitamin B6 eksikliği Folat eksikliği Renal yetmezlik Hiperproliferatif bozukluklar Troid hastalıkları (Hipotroidi)
İlaçlar	Folat antagonistleri (metotreksat, fenitoin) Vitamin B12 antagonistleri (nitrik oksit) Vitamin B6 antagonistleri (teofilin, azarabin) Antiepileptikler Oral kontraseptif kullanımı ve hormon tedavisi Aminotioller (asetilsistein, penisillamin) Adenozil homosistein hidrolaz inhibisyonu Diğer ilaçlar (kolestiramin, L-dopa, niasin)

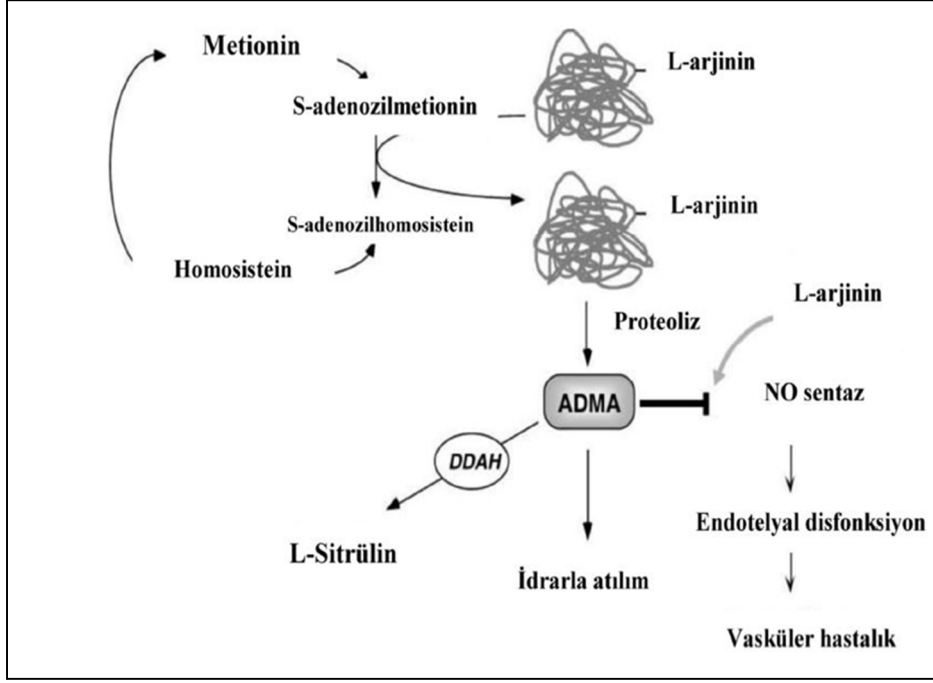
2.2.9.4.3. Hiperhomosisteinemi ve Kardiyovasküler Hastalıklailişkisi

Hafif hiperhomosisteinemiyle kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki son yapılan retrospektif vaka-kontrol çalışmalarında belgelerle gösterilmiştir. Kang ve arkadaşları yaptığı çalışmada, koroner arter hastalığı olan kişilerde protein-bağlı homosistein seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. KVH ile homosisteinin ilişkisini gösteren 27, Boushey ve arkadaşların yaptığı çalışmada, plazma homosisteininin bir determinantı olarak folatla ilgili 11 çalışmanın bir metaanalizini yapmıştır ve artan total homosistein KVH için bağımsız bir artırıcı risk faktörü olarak belirlenmiş, odds oranı erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla 1,6 ve 1,8 olarak bulunmuştur. Son zamanlarda Graham ve arkadaşların yaptığı çok merkezli 750 vaka ve 800 kontrolün katıldığı Avrupa çalışmasına dayanarak, total homosistein artışının KVH için sigara içimi ve hiperlipidemi kadar kuvvetli bir bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Homosisteinin kardiyovasküler hastalıklailişkisi

üzerine ileri sürülen mekanizmalarda, tHcy'in endotelial disfonksiyona, düz kas çoğalmasına, ekstrasellüler matriks çoğalmasına, lipid oksidasyonuna, sitotoksositeye veya koagülasyon ve trombositlere etkisi sonucu vasküler hasara neden olabileceği ileri sürülmüştür(Bellamy ve ark,1997). Homosisteinin ateroskleroz, aterogenez ve trombozda rol oynadığı mekanizmalar net bilinmemesine rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalar hiperhomosisteineminin direkt olarak damar endotel hücrelerinde hasara neden olabildiği, endotelin antikoagulan özelliğini prokoagulanla dönüştürebildiği ve in vitro düz kas hücrelerinde çoğalmaya neden olabildiği bildirilmiştir(Tang ve ark,1998; Tsai ve ark,1994). Homosistein, damar düz kas hücrelerinde sitotoksik etkiye ve mitogeneze de sebep olabilir(Chen ve ark,2000).

2.2.9.4.4. Homosistein ve ADMA İlişkisi ve Bunu Etkileyen Vitaminler

Metionin metabolizmasının ara ürünü olarak sentezlenen homosistein artmış plazma düzeyleri; ateroskleroz, intrauterin gelişme geriliği, konjenital nöral tüp defekt ve Alzheimer hastalığı gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yapılan birçok çalışmada, hücrelerde homosisteinin ADMA oluşumunu aktive ettiği gösterilmiş olup, hayvanlarda ve insanlarda plazma ADMA düzeylerinin hiperhomosisteinemiyle arttığı kanıtlanmıştır. Homosisteinin plazma seviyeleri, homosistein oluşumunda rol oynayan metabolizmasındaki enzimlerin kofaktörleri olan folik asit, B6 ve B12 vitaminlerin alımıyla düşürülebilir. Bunun yanında son zamanlarda yapılan randomize çalışmalarla gösterilmişki, homosistein metabolizmasında rol oynayan bu vitaminlerin homosistein seviyesini düşürdüğü, ama akut kardiyovasküler olaylar önlemede başarılı olmadıkları işaret etmektedir (Jerzy Betowski ve ark,2006).



Şekil 2-3.Homosistein ve ADMA arasındaki metabolik ilişki

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları-Romatoloji polikliniğine başvuran ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji bölümünde 24 saatlik holter ve transtorasik ekokardiyografi ile kardiyak tutulum açısından değerlendirilen, kardiyovasküler risk faktörleri içermeyen, aktif enfeksiyonu olmayan, malignitesi olmayan 18-65 yaş arası AAA tanılı 36 hasta dahil edildi. Bu hastalar, Tel- Hashomer Kriterlerinin 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriterinesahipti(Zemer ve ark 1974). Hastaların tamamına telefonla ulaşıldı, çalışma kriterlerine uyan 36 hasta vardı. Hastaların gönüllü onam formu alındıktan sonra, fizik muayeneleri, romatolojik muayeneleri yapıldı. Rutin kontrolleri sırasında alınan biyokimya kanlarının kullanıldıktan sonra kalan 2 cc'lik kısmından biyokimya laboratuvarında ADMA ve homosistein çalışıldı.

Kontrol grubu olarak, yaş ve cinsiyeti benzer 36 sağlıklı birey alındı. Bu sağlıklı kontrollerin sistemik bir hastalığı, akut veya kronik bir enfeksiyon bulgusu yoktu.

AAA hastalarında, tanısal olarak ve hastalık aktivasyonunu saptamak amacıyla, birçok klinik ve laboratuvar parametreye bakıldı.

Hemogram; AAA hasta ve sağlıklı gönüllülerden alınan EDTA'lı kan örnekleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan CELL-DYN3700SL (Amerika Birleşik Devletleri) cihazında taze numune olarak aynı gün çalışıldı. WBC lazer (optik saçılım) yöntemi ile eritrosit ve trombositler flow sitometrik olarak hemoglobin düzeyi ise spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Glukoz ve total kolesterol, HDL-K, LDL-K; hasta ve sağlıklı gönüllülerden alınan kan örnekleri, jelli düz tüplere alındı. 30 dakika bekledikten sonra 3000 rpm de 5 dakika santrifüj edildi. Serumları ayrıştırılıp eppendorf tüplere porsiyonlandı. Çalışma gününe kadar -80°C de muhafaza edildi. Analizler Abbott ticari kiti kullanılarak, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan Abbott Architect C16000 (Japonya) cihazında spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirildi.

Hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) ölçümü Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. C-reaktif protein, BNII (Dade Behring) marka cihazla, nefelometrik yöntemle, eritrosit

sedimentasyon hızı, hasta ve sağlıklı gönüllülerden alınan EDTA'lı kan örnekleri bulunan SIRE analytical Systema ALIFAX (İtalya) cihazında tam kan örneklerinden fotometrik kapiller akış kinetik analiz prensibi ile çalışıldı. Eritrositlerin agregasyon kapasitesini ölçerek sedimentasyon kinetiği hesaplanarak sedimentasyon hızı belirlendi.

Hastalarda, klinik, laboratuvar, radyolojik, bulgular ve kültüre dayanılarak enfeksiyon varlığına bakıldı.

3.1. ADMA ve Homosistein Ölçülmesi

Hastalardan alınan kan örnekleri EDTA'lı ve jelli düz biyokimya tüplerine alındı. 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant alınıp eppendorflara porsiyonlandı. Çalışma gününe kadar numuneler -80°C'de saklandı.

ADMA, SDMA, LNMMA, sitrulin ve arginin analizleri için önceden hazırlanmış plazma örnekleri oda ısısında çözündürüldükten sonra Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan ABSCIEX API 3200 Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) cihazında Phenomenex Luna 50x4.6, 5µ C₁₈ HPLC kolon kullanılarak Turbo Ion Spray Elektrospray (ESI) kaynaklı bir pozitif modda çalışıldı. Analiz sırasında iki mobil faz kullanıldı. A pompasında %0,1 formik asit içeren HPLC grade su, B pompasındada %0,1 formik asit içeren metanol akışı ile gradient oluşturuldu. Gradient B pompasına göre yapıldı. Çalışma sırasında analiz öncesi işlemler sırasında analit kayıplarını önlemek için izotop (internal standart) kullanıldı. İnternal standart kullanılarak standartlardan elde edilen kalibrasyon grafiğinden analit hesaplamaları yapıldı.

Homosistein analizi için önceden hazırlanmış plazma örnekleri oda ısısında çözündürüldükten sonra Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan kütle spektrometre analizi, pozitif modda bir elektrosprey iyon kaynağı (ESI) ile ABSCIEX API 3200 triple quadrupole kütle spektrometresi (USA) Shimadzu LC-20-AD (Kyoto, Japan) cihazında gerçekleştirildi. Verilerin hesaplanması ABSCIEX Analyst Software Wizard 1.6.1 programı ile yapıldı. Analitik kolon olarak Phenomenex marka Luna C18 (3µm, 4.6x50mm) kullanıldı. Mobil faz %0.2'lik formik asit içeren metanol/su (1/9, v/v), izokratik pompa kullanılarak yapıldı. Analiz süresi 5 dakika iken enjeksiyon hacmi 10µL idi. 50 µL

plazma, kalibratör ve kontrol numuneleri üzerine 50 µL internal standart (d8 homosistein izotopu DLM-3619-1) ve 50 µL indirgeyici reaktif (300 mmol/L 1,4-Dithiothreitol, Kat No: Merck 111474) ilave edilip oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Üzerine 50 µL çöktürücü reaktif (%15'lik triklorasetik asit Kat No: Merck 100810) eklenerek 10 sn vortekslenip 13000 rpm de 3 dakika santrifüj edildi. 10 µL süpernatant kromatografi için HPLC cihazına enjekte edildi. Homosisteinin 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 ve 100 µmol/L konsantrasyonları kullanılarak kalibrasyon grafiği elde edildi.

3.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu

Arteriyel sertlik tespiti, invaziv yollardan yapılan ölçümlerle kıyaslandığında etkinliği gösterilmiş olan yeni geliştirilen ambulatuvar kan basıncı izlem cihazları ile pratik olarak yapılabilmektedir.

Çalışmamızda tüm hastalara (atak ve atak sonrası dönemde) ve kontrol grubundaki sağlıklılara, istenilen aralıklarla kan basıncını, dakikadaki nabız sayısını ve aynı zamanda arteriyel sertlik parametreleri olan augmentasyon basıncı, augmentasyon indeksi, nabız basıncı ve nabız dalga hızını ölçebilen osilometrik tipte Mobil O Graph NG (İ.E.M GmbH Stolberg Almanya) cihaz takılarak ambulatuvar kan basıncı izlemi ve arteriyel sertlik takibi yapıldı. Poliklinikte koldan ölçülen kan basıncı parametrelerinde iki kol arasındaki fark 10 mmHg'den fazla değilse manşon dominant olmayan kola, 10 mmHg'den fazla ise yüksek olan kola takıldı. Hastalara yapılan işlem ve cihaz hakkında bilgi verilerek, günlük aktivitelerini yapmaları, ölçüm esnasında manşon takılı olan kolu kalp seviyesinde tutmaları söylendi. Uyku periyodu, gece 24 ve sabah 08 saatleri arasında belirlendi.

3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme

Ekokardiyografik inceleme 1.5-4.6 MHz transduser sistemine sahip Vivid E9 ultrason sistemi (General Electric, Ultrasound AS, Horten, Norveç) kullanılarak yapıldı. Ölçümler sol yan pozisyonda standart parasternal uzun aks, kısa aks, apikal iki ve dört boşluk pencerelerinden yapıldı. Tüm hastalara standart iki boyutlu ve renkli doppler ekokardiyografik inceleme yapıldı. Sol ventrikülün septum ve arka duvar kalınlığı, sistol ve diyastol sonu çapları, sol atriyum ve aort çapları parasternal

uzun aks penceresinden ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntülerinden modifiye Simpson yöntemi ile elde edilen ejeksiyon fraksiyonlarının ortalaması ile hesaplandı.

3.4. Araştırmaya alınma kriterleri

- 1) Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları-Romatoloji polikliniğine başvurmuş olmak.
- 2) Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümünde 24 saatlik holter ve transtorasik ekokardiyografi ile kardiyak tutulum açısından değerlendirilmiş olmak.
- 3) Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı almış olmak.
- 4) 18-65 yaş arası olmak.
- 5) Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak.

3.5. Araştırmaya alınmama kriterleri

- 1) Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olmak
 1. Diabetes mellitus
 2. Hipertansiyon
 3. Koroner arter hastalığı öyküsü varlığı
 4. Serebrovasküler hastalık öyküsü varlığı
 5. Periferik arter hastalığı öyküsü varlığı
 6. Obesite
 7. Hiperlipidemi
 8. Sigara ve alkol kullanımı
- 2) Aktif enfeksiyon varlığı
- 3) Malignite varlığı
- 4) Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olmak

3.6. Araştırma başladıktan sonra çıkarılma kriteri

- 1) alışmadan çıkmayı istemek

3.7. İstatistik

İstatistiksel açıdan verilerin değerlendirilmesinde bilgisayar ortamında IBM Statistics 17.0 (SPSS) istatistik paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. İstatistiksel değerlendirilmelerde iki gruba ait normal dağılmayan sürekli değişkenlerin ortalamaları arasındaki farkı değerlendirmek için Mann-Whitney U testi, normal dağılan sürekli değişkenlerin ortalamaları arasındaki farkı değerlendirmek için bağımsız t testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren iki sürekli değişkenin arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile ölçülürken, normal dağılmayan iki sürekli değişken arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile tespit edildi. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1.Araştırmaya Katılanların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

	Cinsiyet		Yaş
	Erkek(%)	Kadın(%)	Ortalama
Vaka	20(%55,6)	16(%44,4)	32,2±10,0
Kontrol	20(%55,6)	16(%44,4)	32,0±7,8
Toplam	40(%55,6)	32(%44,4)	

Araştırmamıza vaka grubu ve kontrol grubunda 36'şar kişi olmak üzere toplamda 72 kişi dahil edildi. Katılımcıların 40(%55,6)'ı erkek ve 32(%44,4)'si ise kadındı. Vaka grubunda 20(%55,6) erkek,16(%44,4) kadın hasta dahil edildi ve vaka grubu için yaş ortalaması 32,2±10,0' dır. Kontrol grubunda da aynı şekilde 20(%55,6) erkek,16(%44,4) kadın dahil edildive kontrol grubu için yaş ortalaması 32,0±7,8'di.

Tablo 4.2.Vaka Ve Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Yaş		Cinsiyet		
	Ortalama	P*	Erkek(%)	Kadın(%)	P**
Vaka(n:36)	32,2±10,0	0,938	20 (%55,6)	16 (%44,4)	0,594
Kontrol(n:36)	32,0±7,8		20 (%55,6)	16 (%44,4)	

*...Student T Testi

**...Ki-kare Testi

Araştırmaya katılanların yaş ortalamaları incelendiğinde vaka grubunun yaş ortalaması 32,28±10,0 ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise 32,0±7,8'idi. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0,938). Her iki grupta da 20'şer erkek ve 16'şar kadın bulunmakta ve gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından bir farklılık bulunmadı(p=0,594).

Tablo 4.3.Atak Dönem ve Kontrol Gruplarının Tam Kan ve Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması

GRUP			
Tam Kan/Biyokimya Parametreleri	AtakDönemi (n=36)	Kontrol(n=36)	
	Ort	Ort	P
Hg(g/dL)*	14,5± 1,6	14,9± 1,1	0,521
WBC(K/u/L)*	11,0± 4,8	6,3± 1,1	0,001
Nötrofil*	7,7± 4,5	2,8± 0,8	0,001
Lenfosit**	2,2± 0,6	2,3± 0,3	0,595
Plt(K/uL)*	252,1±71,6	236,2± 39,9	0,706
ESR(m/h)*	30,8± 10,4	5,5± 2,3	0,001
CRP(mg/L)*	55,5± 67,9	3,3 ± 0,7	0,001
Fibrinojen*	472,7±131,1	172,1±20,7	0,001
AKŞ(mg/dL)*	86,7±17,4	87,1±5,1	0,227
TG(mg/dL)*	113,8 ±46,6	120,3± 31,6	0,226
Tkol(mg/dL)*	160,8 ±31,2	173,6± 163,7	0,091
LDL-K(mg/dL)*	102,9±26,9	101,1± 12,4	0,826
HDL-K(mg/dL)*	40,3±11,5	39,3± 4,0	0,560
Kreatinin(mg/dL)*	0,71±0,11	0,65± 0,12	0,061

*...Mann Whitney U Testi

**...Student T Testi

(Hg=Hemoglobin, WBC=Beyaz kan hücresi, Plt=Platelet, ESR=Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP=C-reaktif protein, AKŞ=Açlık kan şekeri, TG=Trigliserid, Tkol=Total kolesterol, LDL-K=Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-K= Yüksek dansiteli lipoprotein)

(Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.)

Kontrol grubunda hemoglobin(Hg) ortalaması 14,9±1,1, atak grubunda 14,5±1,6olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında Hg ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0.521). Kontrol grubunda lökosit (WBC) ortalaması 6,3±1,1, atak grubunda 11,0±4,8 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında WBC ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.001). Kontrol grubunda nötrofilortalaması 2,8±0,8, atak grubunda

7,7 $\pm$ 4,5 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında nötrofil ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi(p=0.001). Kontrol grubunda lenfosit ortalaması 2,3 $\pm$ 0,3, atak grubunda 2,2 $\pm$ 0,6 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında lenfosit ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,595). Kontrol grubunda platelet ortalaması 236,2 $\pm$ 39,9, atak grubunda 252,1 $\pm$ 71,6 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında platelet ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,706). Kontrol grubunda sedimentasyon ortalaması 5,5 $\pm$ 2,3, atak grubunda 30,8 $\pm$ 10,4 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında sedimentasyon ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,001). Kontrol grubunda C-reaktif protein (CRP) ortalaması 3,3 $\pm$ 0,7, atak grubunda 55,5 $\pm$ 67,9 olarak tespit edildi. CRP ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p=0,001). Kontrol grubunda fibrinojen ortalaması 172,1 $\pm$ 20,7, atak grubunda 472,7 $\pm$ 131,1 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında fibrinojen ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p=0,001). Kontrol grubunda açlık kan şekeri(AKŞ) ortalaması 87,1 $\pm$ 5,1, atak grubunda 86,7 $\pm$ 17,4 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında AKŞ ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,227). Kontrol grubunda trigliserid (TG) ortalaması 120,3 $\pm$ 31,6, atak grubunda 113,8 $\pm$ 46,6 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında TG ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,226). Kontrol grubunda total kolesterol ortalaması 173,6 $\pm$ 163,7, atak grubunda 160,8 $\pm$ 31,2 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında total kolesterol ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,091). Kontrol grubunda düşük dansiteli lipoprotein(LDL-K) ortalaması 101,1 $\pm$ 12,4, atak grubunda 102,9 $\pm$ 26,9 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında LDL-K ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,826). Kontrol grubunda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K) ortalaması 39,3 $\pm$ 4, atak grubunda 40,3 $\pm$ 11,5 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında HDL-K ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0.060). Kontrol grubunda kreatinin ortalaması 0,65 $\pm$ 0,12, atak grubunda 0.71 $\pm$ 0,11 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında kreatinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,061).

Tablo 4.4.Atak Sonrası Dönem Ve Kontrol Gruplarının Tam Kan Ve Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tam Kan/Biyokimya Parametreleri	Grup		
	Vaka(n:36)	Kontrol(n:36)	
	Ort	Ort	p
Hg(g/dL)*	13,7 ± 1,5	14,9 ± 1,1	0,221
WBC(K/u/L)**	7,1 ± 1,3	6,3 ± 1,1	0,006
Nötrofil**	4,0 ± 1,3	2,8 ± 0,8	0,001
Lenfosit**	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,3	0,434
Plt(K/uL)*	245,9 ± 59,8	236,2 ± 39,9	0,573
ESR(m/h)*	11,7 ± 4,1	5,5 ± 2,3	0,001
CRP(mg/L)*	4,2 ± 1,1	3,3 ± 0,7	0,003
Fibrinojen*	256,9 ± 60,7	172,1 ± 20,7	0,001
AKŞ(mg/dL)*	89,5 ± 7,3	87,1 ± 5,1	0,226
TG(mg/dL)*	120,7 ± 49,5	120,3 ± 31,6	0,740
Tkol(mg/dL)*	157,1 ± 42,2	173,6 ± 163,7	0,112
LDL-K(mg/dL)*	127,3 ± 125,5	101,1 ± 12,4	0,142
HDL-K(mg/dL)*	41,8 ± 12,1	39,3 ± 4,0	0,395
Kreatinin(mg/dL)*	0,71 ± 0,09	0,65 ± 0,12	0,125

*...Mann Whitney U Testi **...Student T Testi

(Hg=Hemoglobin, WBC=Beyaz kan hücresi, Plt=Platelet, ESR=Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP=C-reaktif protein, AKŞ=Açlık kan şekeri, TG=Trigliserid, Tkol=Total kolesterol, LDL-K=Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-K= Yüksek dansiteli lipoprotein)

(Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.)

Kontrol grubunda hemoglobin(Hg) ortalaması 14,9±1,1, atak sonrası grubunda 13,7±1,5 olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında Hg ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,221). Kontrol grubunda lökosit (WBC) ortalaması 6,3±1,1, atak sonrası grubunda 7,1±1,3 olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında WBC ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p=0,006). Kontrol grubunda nötrofilortalaması 2,8±0,8 atak sonrası grubunda 4,0±1,3 olarak tespit edildi. Atak

sonrası ile kontrol grubu arasında nötrofil ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,001$). Kontrol grubunda lenfosit ortalaması $2,3\pm0,3$, atak sonrası grubunda $2,4\pm0,6$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında lenfosit ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,434$). Kontrol grubunda platelet (Plt) ortalaması $236,2\pm39,9$, atak sonrası grubunda $245,9\pm59,8$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında Plt ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,573$). Kontrol grubunda sedimentasyon ortalaması $5,5\pm2,3$, atak sonrası grubunda $11,7\pm4,1$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında sedimentasyon ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,001$). Kontrol grubunda C-reaktif protein (CRP) ortalaması $3,3\pm0,7$, atak sonrası grubunda $4,2\pm1,1$ olarak tespit edildi. CRP ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,003$). Kontrol grubunda fibrinojen ortalaması $172,1\pm20,7$, atak sonrası grubunda $256,9\pm60,7$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında fibrinojen ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,001$). Kontrol grubunda açlık kan şekeri (AKŞ) ortalaması $87,1\pm5,1$, atak sonrası grubunda $89,5\pm7,3$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında AKŞ ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,226$). Kontrol grubunda trigliserid (TG) ortalaması $120,3\pm31,6$, atak sonrası grubunda $120,7\pm49,5$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında TG ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,740$). Kontrol grubunda total kolesterol ortalaması $173,6\pm163,7$, atak sonrası grubunda $157,1\pm42,2$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında total kolesterol ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,112$). Kontrol grubunda düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K) ortalaması $101,1\pm12,4$, atak sonrası grubunda $127,3\pm26,9$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında LDL-K ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,142$). Kontrol grubunda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K) ortalaması $39,3\pm4$, atak sonrası grubunda $41,8\pm12,1$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında HDL-K ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,395$). Kontrol grubunda kreatinin ortalaması $0,65\pm0,12$, atak sonrası grubunda $0,71\pm0,09$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında kreatinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,125$).

Tablo 4.5.Atak Dönem Ve Atak Sonrası Dönem Tam Kan Ve Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması

Grup			
Tam Kan/Biyokimya Parametreleri	Atak Dönem(n:36)	Atak sonrası Dönem(n:36)	P
	Ort	Ort	
Hg(g/dL)**	14,5 ± 1,6	13,7 ± 1,5	0,227
WBC(K/u/L)*	11,0 ± 4,8	7,1 ± 1,3	0,001
Nötrofil*	7,7 ± 4,5	4,0 ± 1,3	0,001
Lenfosit*	2,2 ± 0,6	2,4 ± 0,6	0,287
Plt(K/uL)*	252,1 ± 71,6	245,9 ± 59,8	0,318
ESR(m/h)*	30,8 ± 10,4	11,7 ± 4,1	0,001
CRP(mg/L)*	55,5 ± 67,9	4,2 ± 1,1	0,001
Fibrinojen*	472,7 ± 131,1	256,9 ± 60,7	0,001
AKŞ(mg/dL)*	86,7 ± 17,4	89,5 ± 7,3	0,398
TG(mg/dL)*	113,8 ± 46,6	120,7 ± 49,5	0,519
Tkol(mg/dL)*	160,8 ± 31,2	157,1 ± 42,2	0,851
LDL-K(mg/dL)**	102,9 ± 26,9	127,3 ± 125,5	0,322
HDL-K(mg/dL)*	40,3 ± 11,5	41,8 ± 12,1	0,238
Kreatinin(mg/dL)*	0,71 ± 0,11	0,71 ± 0,09	0,664

*...Wilcoxon Testi **...Eşleştirilmiş T Testi

(Hg=Hemoglobin, WBC=Beyaz kan hücresi, Plt=Platelet, ESR=Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP=C-reaktif protein, AKŞ=Açlık kan şekeri, TG=Trigliserid, Tkol=Total kolesterol, LDL-K=Düşük dansiteli lipoprotein, HDL-K= Yüksek dansiteli lipoprotein)

(Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.)

Atak sonrası grupta hemoglobin(Hg) ortalaması 13,7±1,5, atak grubunda 14,5±1,6olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında Hg ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0.227). Atak sonrası grubunda lökosit ortalaması 7,1±1,3,atak grubunda 11,0±4,8 olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında lökosit ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.001). Atak sonrası grubunda nötrofil ortalaması

4,0±1,3,atak grubunda 7,7±4,5 olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında nötrofil ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.001).Atak sonrası grubunda lenfosit ortalaması 2,4±0,6atak grubunda 2,2±0,6 olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında lenfosit ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,287). Atak sonrası grubunda platelet (Plt) ortalaması 245,9±59,8,atak grubunda 252,1±71,6 olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında Plt ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,318). Atak sonrası grubunda sedimentasyon ortalaması 11,7±4,1atak grubunda 30,8±10,4 olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında sedimentasyon ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,001). Atak sonrası grubunda C-reaktif protein (CRP) ortalaması 4,2±1,1,atak grubunda 55,5±67,9 olarak tespit edildi. CRP ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p=0,001).Atak sonrası grubunda fibrinojen ortalaması 256,9±60,7,atak grubunda 472,7±131,1 olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında fibrinojen ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p=0,001). Atak sonrası grubunda açlık kan şekeri(AKŞ) ortalaması 89,5±7,3atak grubunda 86,7±17,4 olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında AKŞ ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,398). Atak sonrası grubunda trigliserid (TG) ortalaması 120,7±49,5,atak grubunda 113,8±46,6 olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında TG ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,519). Atak sonrası grubunda total kolesterol ortalaması 157,1±42,2, atak grubunda 160,8±31,2 olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında total kolesterol ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,851). Atak sonrası grubunda düşük dansiteli lipoprotein(LDL-K) ortalaması 127,3±125,5atak grubunda 102,9±26,9 olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında LDL-K ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,22). Atak sonrası grubunda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K) ortalaması 41,8±12,1 atak grubunda 40,3±11,5 olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında HDL-K ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,238). Atak sonrası grubunda kreatinin ortalaması 0,71±0,09,atak grubunda 0.71±0,11 olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında kreatinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,664).

Tablo 4.6.Atak Dönem Ve Kontrol Grupların Ekokardiyografi, Bazı Biyokimyasal Parametreler Ve Holter Bulgularının Karşılaştırılması

Grup					
Ekokardiyografi/Biyokimya/Holter Parametreleri	Vaka(n:36)		Kontrol(n:36)		P
	Ort		Ort		
Diyastol Sonu Çap(mm)*	45,6	± 3,2	44,9	± 2,0	0,521
Sistol Sonu Çap(mm)*	26,3	± 3,9	27,7	± 3,4	0,191
PW Diyastol Kalınlığı(mm)*	9,3	± 0,9	9,3	± 0,7	0,867
IVS Diyastol Kalınlığı(mm)*	9,3	± 0,9	9,5	± 0,7	0,231
Ejeksiyon Fraksiyonu*	62,6	± 3,0	64,1	± 4,3	0,178
Sol Atriyum Çapı(mm)*	3,0	± 0,3	3,1	± 0,2	0,841
Asimetrik Dimetil Arjinin*	0,32	± 0,16	0,25	± 0,10	0,221
Arjinin*	159,7	± 115,7	212,1	± 100,5	0,008
Arjinin/ADMA*	583,6	± 504,5	822,7	± 414,3	0,001
Simetrik Dimetil Arjinin*	0,29	± 0,14	0,28	± 0,11	0,554
L_Monometil Arjinin*	0,27	± 0,17	0,32	± 0,23	0,223
Homosistein*	13,3	± 3,36	14,5	± 6,14	0,727
Sitrulin**	28,3	± 12,7	22,0	± 8,7	0,016
Total Sistolik Kan Basıncı(mmHg)**	110,3	± 9,1	111,7	± 10,1	0,537
Total Diyastolik Kan Basıncı(mmHg)**	78,8	± 9,6	76,4	± 6,5	0,221
Total Ortalama Kan Basıncı(mmHg)*	93,3	± 8,2	94,1	± 8,2	0,421
Total Nabız*	75,9	± 8,2	76,1	± 6,2	0,931
Total Nabız Basıncı(mmHg)*	42,4	± 6,3	39,4	± 3,8	0,147
Total Merkezi Sistolik Kan Basıncı(mmHg)**	101,6±82		102,5±9,5		0,071
Total Merkezi Diyastolik Kan Basıncı(mmHg)*	69,1±5,7		70,7 ± 7,7		0,223
TAlx@75**	21,6	± 6,6	20,3	± 6,9	0,431
TPWV*	5,4	± 0,7	5,6	± 0,6	0,218

*...Mann Whitney U Testi

**...Student T Testi

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir

Kontrol grubunda diyastol sonu çap ortalaması $44,9 \pm 2,0$ atak grubunda $45,6 \pm 3,2$ olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında diyastol sonu çap ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi, ($p=0,521$). Kontrol grubunda sistol sonu çap ortalaması $27,7 \pm 3,4$ atak grubunda $26,3 \pm 3,9$ olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında sistol sonu çap ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,191$). Kontrol grubunda PW diyastol kalınlığı ortalaması $9,3 \pm 0,7$ atak grubunda $9,3 \pm 0,9$ olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında PW diyastol kalınlığı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,867$). Kontrol grubunda IVS diyastol kalınlığı ortalaması $9,5 \pm 0,7$ atak grubunda $9,3 \pm 0,9$ olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında IVS diyastol kalınlığı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi, ($p=0,231$). Kontrol grubunda ejeksiyon fraksiyonu ortalaması $64,1 \pm 4,3$ atak grubunda $62,6 \pm 3,0$ olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında ejeksiyon fraksiyonu ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi, ($p=0,178$). Kontrol grubunda sol atriyum çapı ortalaması $3,1 \pm 0,2$, atak grubunda $3,0 \pm 0,3$ olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında sol atriyum çapı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,841$). Kontrol grubunda asimetrik dimetil arjinin ortalaması $0,25 \pm 0,1$, atak grubunda $0,32 \pm 0,16$ olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında asimetrik dimetil arjinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,221$). Kontrol grubunda arjinin ortalaması $212,1 \pm 100,5$, atak grubunda $159,7 \pm 115,7$ olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında arjinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,008$). Kontrol grubunda arjinin/ADMA oranı ortalaması $822,7 \pm 414,3$, atak grubunda $583,6 \pm 504,5$ olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında arjinin/ADMA oranı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,001$). Kontrol grubunda simetrik dimetil arjinin ortalaması $0,28 \pm 0,11$, atak grubunda $0,29 \pm 0,14$ olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında simetrik dimetil arjinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,554$). Kontrol grubunda L-monometil arjinin ortalaması $0,32 \pm 0,23$, atak grubunda $0,27 \pm 0,17$ olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında L-monometil arjinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,223$). Kontrol grubunda homosistein ortalaması

14,5±6,14atak grubunda 13,3±3,36 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında homosistein ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,727). Kontrol grubunda yüksek sitrulin ortalaması 22,0±8,7, atak grubunda 28,3±12,7 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında sitrulin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p=0.016). Kontrol grubunda total kan basıncı ortalaması 111,7±10,1, atak grubunda 110,3±9,1 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında total kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,537). Kontrol grubunda total diyastolik kan basıncı ortalaması 76,4±6,5, atak grubunda 78,8±9,6 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında total diyastolik kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,221). Kontrol grubunda total ortalama kan basıncı ortalaması 94,1±8,2 ,atak grubunda 93,3±8,2 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında total ortalama kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,421).Kontrol grubunda total nabız ortalaması 76,1±6,2, atak grubunda 75,9±8,2 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında total nabız ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,931).Kontrol grubunda total nabız basıncı ortalaması 40,4±3,8, atak grubunda 42,4±6,3 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında total nabız basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,147).Kontrol grubunda total merkezi sistolik kan basıncı ortalaması102,5±9,5, atak grubunda 101,6±8,2 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında total merkezi sistolik kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,071).Kontrol grubunda total merkezi diyastolik kan basıncı ortalaması70,7±7,7, atak grubunda 69,1±5,7 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında total merkezi diyastolik kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,223).Kontrol grubunda TAlx@75 ortalaması 20,3±6,9,atak grubunda 21,6±6,6olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında TAlx@75 ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,431).Kontrol grubunda TPWV ortalaması 5,6±0,6, atak grubunda 5,4±0,7 olarak tespit edildi. Atak ile kontrol grubu arasında TPWV ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,218).

Tablo 4.7.Atak Sonrası Dönem ve Kontrol Grupların Ekokardiyografi, Bazı Biyokimyasal Parametreler Ve Holter Bulgularının Karşılaştırılması

Grup				
Ekokardiyografi/Biyokimya/Holter Parametreleri	Vaka(n:36)		Kontrol(n:36)	
	Ort		Ort	
Diyastol Sonu Çap(mm)*	45,5	± 3,2	44,9	± 2,0
Sistol Sonu Çap(mm)*	26,0	± 4,0	27,7	± 3,4
PW Diyastol Kalınlığı(mm)*	9,2	± 0,8	9,3	± 0,7
IVS Diyastol Kalınlığı(mm)*	9,2	± 0,7	9,5	± 0,7
Ejeksiyon Fraksiyonu*	62,8	± 3,1	64,1	± 4,3
Sol Atriyum Çapı(mm)*	3,1	± 0,3	3,1	± 0,2
Asimetrik Dimetil Arjinin*	0,28	± 0,12	0,25	± 0,10
Arjinin*	123,2	± 65,4	212,1	± 100,5
Arjinin/ADMA*	508,9	± 263,1	822,7	± 414,3
Simetrik Dimetil Arjinin*	0,26	± 0,10	0,28	± 0,11
L_Monometil Arjinin*	0,30	± 0,20	0,32	± 0,23
Homosistein*	13,5	± 3,6	14,5	± 6,1
Sitrulin*	32,2	± 12,5	22,0	± 8,7
Total Sistolik Kan Basıncı(mmHg)*	109,6	± 10,2	111,7	± 10,1
Total Diyastolik Kan Basıncı(mmHg)**	76,9	± 8,1	76,4	± 6,5
Total Ortalama Kan Basıncı(mmHg)*	93,2	± 9,1	94,1	± 8,2
Total Nabız**	75,0	± 8,0	76,1	± 6,2
Total Nabız Basıncı(mmHg)*	42,3	± 6,7	39,4	± 3,8
Total Merkezi Sistolik Kan Basıncı(mmHg)**	101,1	± 10,7	102,5	± 9,5
Total Merkezi Diyastolik Kan Basıncı(mmHg)*	68,4	± 7,3	70,7	± 7,7
TAlx@75*	20,7	± 7,2	20,3	± 6,9
TPWV*	5,4	± 0,7	5,6	± 0,6

*...Mann Whitney U Testi

**...Student T Testi

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

Kontrol grubunda diyastol sonu çap ortalaması $44,9\pm2,0$, atak sonrası grubunda $45,5\pm3,2$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında diyastol sonu çap ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi, ($p=0,221$). Kontrol grubunda sistol sonu çap ortalaması $27,7\pm3,4$, atak sonrası grubunda $26,0\pm4$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında sistol sonu çap ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,090$). Kontrol grubunda PW diyastol kalınlığı ortalaması $9,3\pm0,7$, atak sonrası grubunda $9,2\pm0,8$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında PW diyastol kalınlığı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,576$). Kontrol grubunda IVS diyastol kalınlığı ortalaması $9,5\pm0,7$, atak sonrası grubunda $9,2\pm0,7$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında IVS diyastol kalınlığı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,083$). Kontrol grubunda ejeksiyon fraksiyonu ortalaması $64,1\pm4,3$, atak sonrası grubunda $62,8\pm3,1$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında ejeksiyon fraksiyonu ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,252$). Kontrol grubunda sol atriyum çapı ortalaması $3,1\pm0,2$, atak sonrası grubunda $3,1\pm0,3$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında sol atriyum çapı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,841$). Kontrol grubunda asimetrik dimetil arjinin ortalaması $0,25\pm0,1$, atak sonrası grubunda $0,28\pm0,12$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında asimetrik dimetil arjinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,477$). Kontrol grubunda Arjinin ortalaması $212,1\pm100,5$, atak sonrası grubunda $123,2\pm65,4$ olarak tespit edildi. Arjinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,008$). Kontrol grubunda arjinin/ADMA oranı ortalaması $822,7\pm414,3$, atak sonrası grubunda $508,9\pm263,1$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında arjinin/adma oranı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,001$). Kontrol grubunda simetrik dimetil arjinin ortalaması $0,28\pm0,11$, atak sonrası grubunda $0,26\pm0,10$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında simetrik dimetil arjinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,554$). Kontrol grubunda L-monometil arjinin ortalaması $0,32\pm0,23$, atak sonrası grubunda $0,30\pm0,20$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında L-monometil arjinin ortalaması açısından istatistiksel olarak

anlamli fark tespit edilmedi ($p=0,221$). Kontrol grubunda homosistein ortalaması $14,5\pm6,14$, atak sonrası grubunda $13,5\pm3,6$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında homosistein ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,727$). Kontrol grubunda yüksek sitrulin ortalaması $22,0\pm8,7$, atak sonrası grubunda $32,2\pm12,5$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında sitrulin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,037$). Kontrol grubunda total kan basıncı ortalaması $111,7\pm10,1$, atak sonrası grubunda $109,6\pm10,2$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında total kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,248$). Kontrol grubunda total diyastolik kan basıncı ortalaması $76,4\pm6,5$, atak sonrası grubunda $76,9\pm9,6$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında total diyastolik kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,531$). Kontrol grubunda total ortalama kan basıncı ortalaması $94,1\pm8,2$, atak sonrası grubunda $93,2\pm9,1$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında total ortalama kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,221$). Kontrol grubunda total nabız ortalaması $76,1\pm6,2$, atak sonrası grubunda $75\pm8,0$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında total nabız ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,516$). Kontrol grubunda total nabız basıncı ortalaması $39,4\pm3,8$, atak sonrası grubunda $42,3\pm6,7$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında total nabız basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,088$). Kontrol grubunda total merkezi sistolik kan basıncı ortalaması $102,5\pm9,5$, atak sonrası grubunda $101,1\pm10,7$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında total merkezi sistolik kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,221$). Kontrol grubunda total merkezi diyastolik kan basıncı ortalaması $70,7\pm7,7$, atak sonrası grubunda $68,4\pm7,3$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında total merkezi diyastolik kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,316$). Kontrol grubunda $TAIx@75$ ortalaması $20,3\pm6,9$, atak sonrası grubunda $20,7\pm7,2$ olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında $TAIx@75$ ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,960$). Kontrol grubunda TPWV ortalaması $5,6\pm0,6$, atak sonrası grubunda

5,4±0,7 olarak tespit edildi. Atak sonrası ile kontrol grubu arasında TPWV ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0,224).

Tablo 4.8.Atak Dönem Ve Atak Sonrası Dönemde Ekokardiyografi, Bazı Biyokimyasal Parametreler Ve Holter Bulgularının Karşılaştırılması

Ekokardiyografi/Biyokimya/Holter Parametreleri	Grup			p
	Atak Dönem(n:36)	Atak Dönem(n:36)	Sonrası	
	Ort	Ort		
Diyastol Sonu Çap(mm)*	45,6 ± 3,2	45,5 ± 3,2		0,351
Sistol Sonu Çap(mm)*	26,3 ± 3,9	26,0 ± 4,0		0,224
PW Diyastol Kalınlığı(mm)*	9,3 ± 0,9	9,2 ± 0,8		0,157
IVS Diyastol Kalınlığı(mm)*	9,3 ± 0,9	9,2 ± 0,7		0,059
Ejeksiyon Fraksiyonu*	62,6 ± 3,0	62,8 ± 3,1		0,450
Sol Atriyum Çapı(mm)**	3,0 ± 0,3	3,1 ± 0,3		0,939
Asimetrik Dimetil Arjinin*	0,32 ± 0,16	0,28 ± 0,12		0,223
Arjinin*	159,7 ± 115,7	123,2 ± 65,4		0,091
Arjinin/ ADMA*	583,6 ± 504,5	508,9 ± 263,1		0,850
Simetrik Dimetil Arjinin*	0,29 ± 0,14	0,26 ± 0,10		0,235
L_Monometil Arjinin*	0,27 ± 0,17	0,30 ± 0,20		0,783
Homosistein**	13,3 ± 3,36	13,5 ± 3,6		0,717
Sitrulin*	28,3 ± 12,7	32,2 ± 12,5		0,063
Total Sistolik KanBasıncı(mmHg)*	110,3 ± 9,1	109,6 ± 10,2		0,205
Total Diyastolik Kan Basıncı(mmHg)*	78,8 ± 9,6	76,9 ± 8,1		0,272
Total Ortalama Kan Basıncı(mmHg)*	93,3 ± 8,2	93,2 ± 9,1		0,520
Total Nabız**	75,9 ± 8,2	75,0 ± 8,0		0,452
Total Nabız Basıncı(mmHg)*	42,4 ± 6,3	42,3 ± 6,7		0,830
Total Merkezi Sistolik Kan Basıncı(mmHg)*	101,6 ± 8,2	101,1 ± 10,7		0,325
Total Merkezi Diyastolik Kan Basıncı(mmHg)**	69,1 ± 5,7	68,4 ± 7,3		0,445
TAlx@75*	21,6 ± 6,6	20,7 ± 7,2		0,190
TPWV*	5,4 ± 0,7	5,4 ± 0,7		0,929

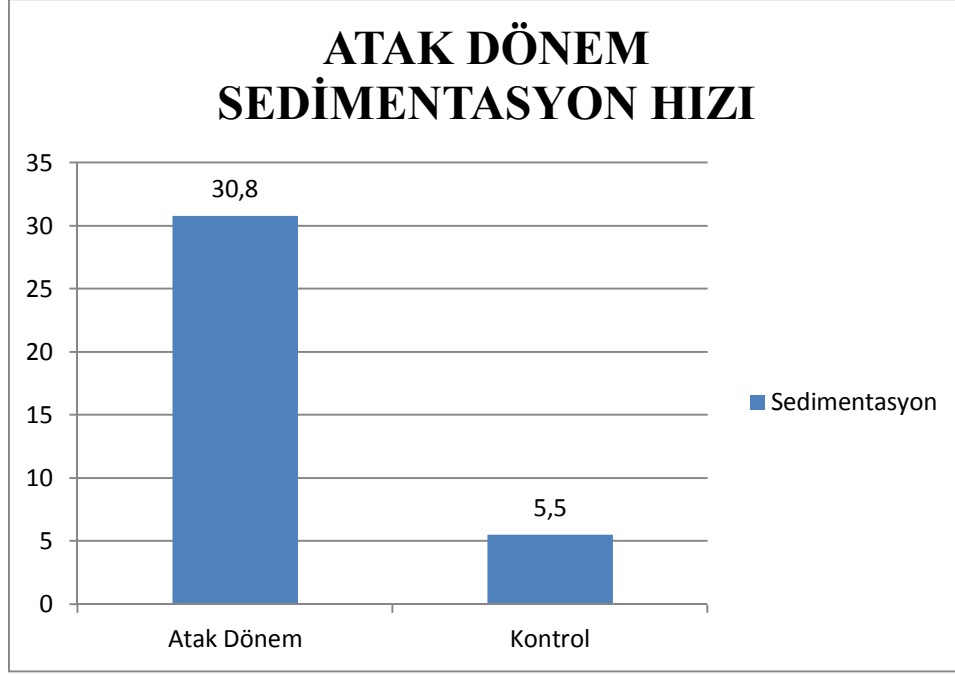
...Wilcoxon Testi***...Eşleştirilmiş T Testi**

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir

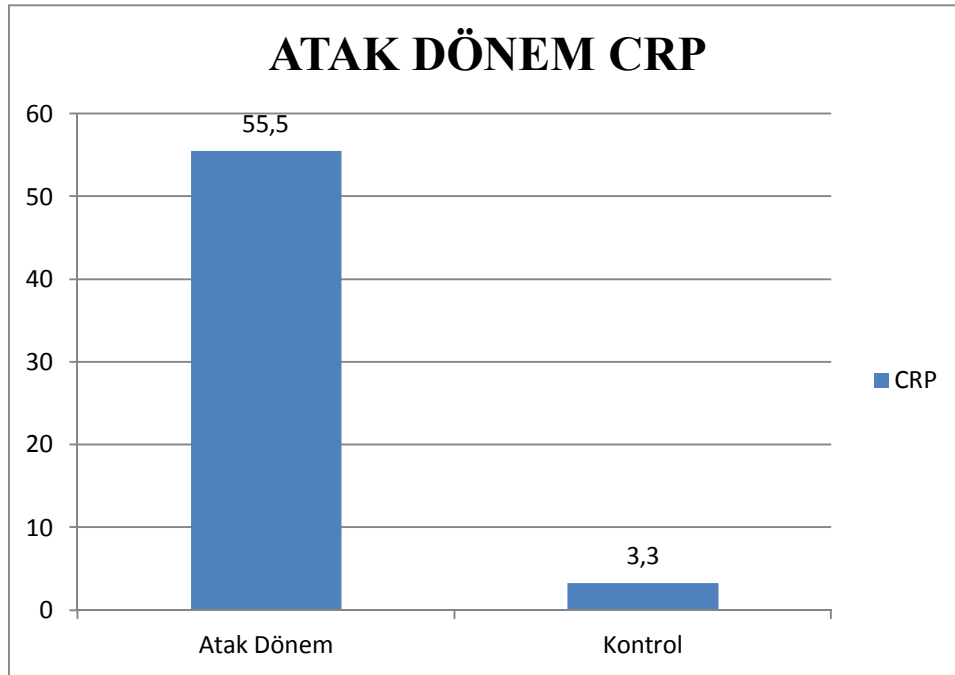
Atak sonrası grubunda diyastol sonu çap ortalaması $45,5 \pm 3,2$, atak grubunda $45,6 \pm 3,2$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında diyastol sonu çap ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,351$). Atak sonrası grubunda sistol sonu çap ortalaması $26,0 \pm 4$, atak grubunda $26,3 \pm 3,9$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında sistol sonu çap ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,224$). Atak sonrası grubunda PW diyastol kalınlığı ortalaması $9,2 \pm 0,8$, atak grubunda $9,3 \pm 0,9$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında PW diyastol kalınlığı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,157$). Atak sonrası grubunda IVS diyastol kalınlığı ortalaması $9,2 \pm 0,7$, atak grubunda $9,3 \pm 0,9$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında IVS diyastol kalınlığı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,059$). Atak sonrası grubunda ejeksiyon fraksiyonu ortalaması $62,8 \pm 3,1$, atak grubunda $62,6 \pm 3,0$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında ejeksiyon fraksiyonu ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,450$). Atak sonrası grubunda sol atriyum çapı ortalaması $3,1 \pm 0,3$, atak grubunda $3,0 \pm 0,3$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında sol atriyum çapı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,939$). Atak sonrası grubunda asimetrik dimetil arjinin ortalaması $0,28 \pm 0,12$, atak grubunda $0,32 \pm 0,16$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında asimetrik dimetil arjinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,223$). Atak sonrası grubunda arjinin ortalaması $123,2 \pm 65,4$, atak grubunda $159,7 \pm 115,7$ olarak tespit edildi. Atak ve atak sonrası grubu arasında arjinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,091$). Atak sonrası grubunda arjinin/ADMA oranı ortalaması $508,9 \pm 263,1$, atak grubunda $583,6 \pm 504,5$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında arjinin/ADMA oranı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,850$). Atak sonrası grubunda simetrik dimetil arjinin ortalaması $0,26 \pm 0,10$, atak grubunda $0,29 \pm 0,14$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında simetrik dimetil arjinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,235$). Atak sonrası grubunda L-monometil arjinin ortalaması $0,30 \pm 0,20$, atak grubunda $0,27 \pm 0,17$ olarak tespit edildi. Atak ile

atak sonrası grubu arasında L-monometil arjinin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,783$). Atak sonrası grubunda homosistein ortalaması $13,5\pm3,6$, atak grubunda $13,3\pm3,36$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında homosistein ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,717$). Atak sonrası grubunda sitrulin ortalaması $32,2\pm12,5$, atak grubunda $28,3\pm12,7$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında sitrulin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,063$). Atak sonrası grubunda total kan basıncı ortalaması $109,6\pm10,2$, atak grubunda $110,3\pm9,1$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında total kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,205$). Atak sonrası grubunda total diyastolik kan basıncı ortalaması $76,9\pm8,1$, atak grubunda $78,8\pm9,6$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında total diyastolik kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,272$). Atak sonrası grubunda total ortalama kan basıncı ortalaması $93,2\pm9,1$, atak grubunda $93,3\pm8,2$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında total ortalama kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi, ($p=0,520$). Atak sonrası grubunda total nabız ortalaması $75,0\pm8$, atak grubunda $75,9\pm8,2$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında total nabız ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,452$). Atak sonrası grubunda total nabız basıncı ortalaması $42,3\pm6,7$, atak grubunda $42,4\pm6,3$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında total nabız basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,830$). Atak sonrası grubunda total merkezi sistolik kan basıncı ortalaması $101,1\pm10,7$, atak grubunda $101,6\pm8,2$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında total merkezi sistolik kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,325$). Atak sonrası grubunda total merkezi diyastolik kan basıncı ortalaması $68,4\pm7,3$, atak grubunda $69,1\pm5,7$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında total merkezi diyastolik kan basıncı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,445$). Atak sonrası grubunda $TAIx@75$ ortalaması $20,7\pm7,2$, atak grubunda $21,6\pm6,6$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında $TAIx@75$ ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,190$). Atak sonrası grubunda TPWV ortalaması $5,4\pm0,7$,

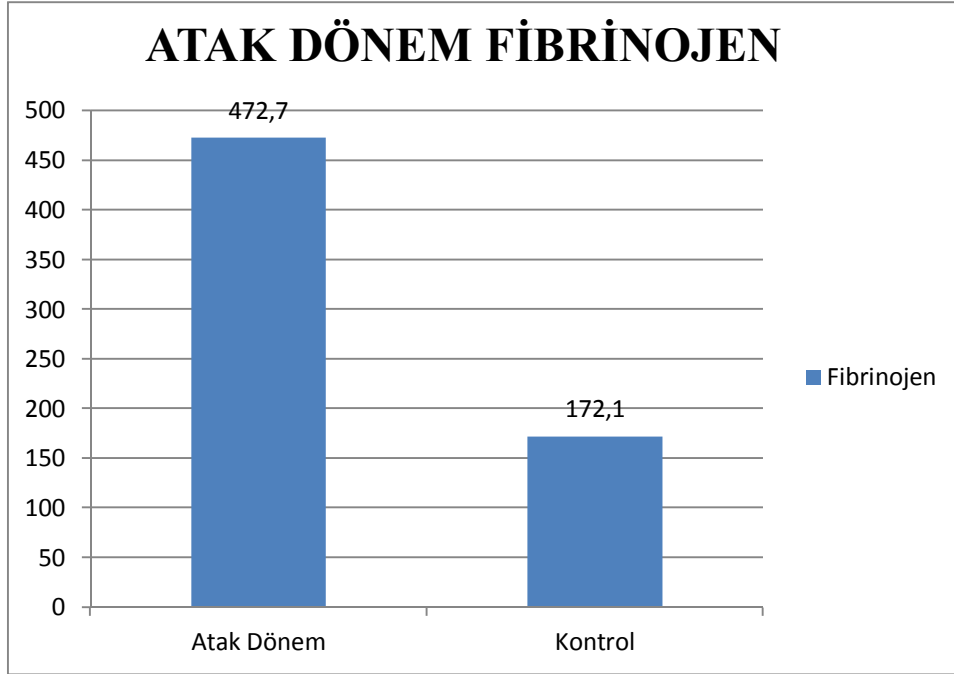
atak grubunda $5,4 \pm 0,7$ olarak tespit edildi. Atak ile atak sonrası grubu arasında TPWV ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,929$)



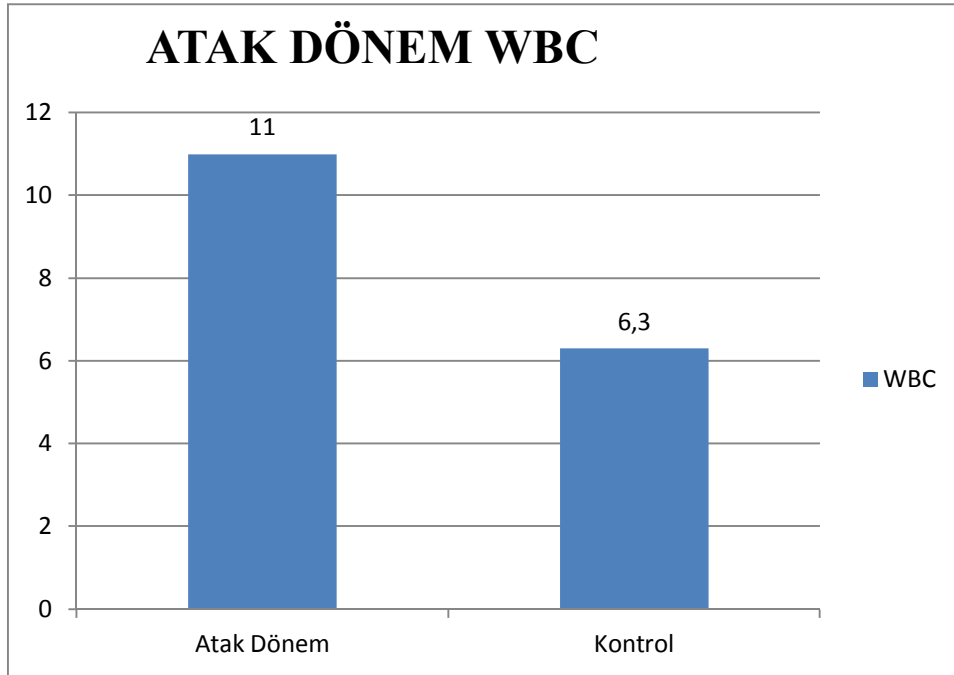
Şekil 4-1. Atak Dönem Sedimentasyon Hızı Karşılaştırması



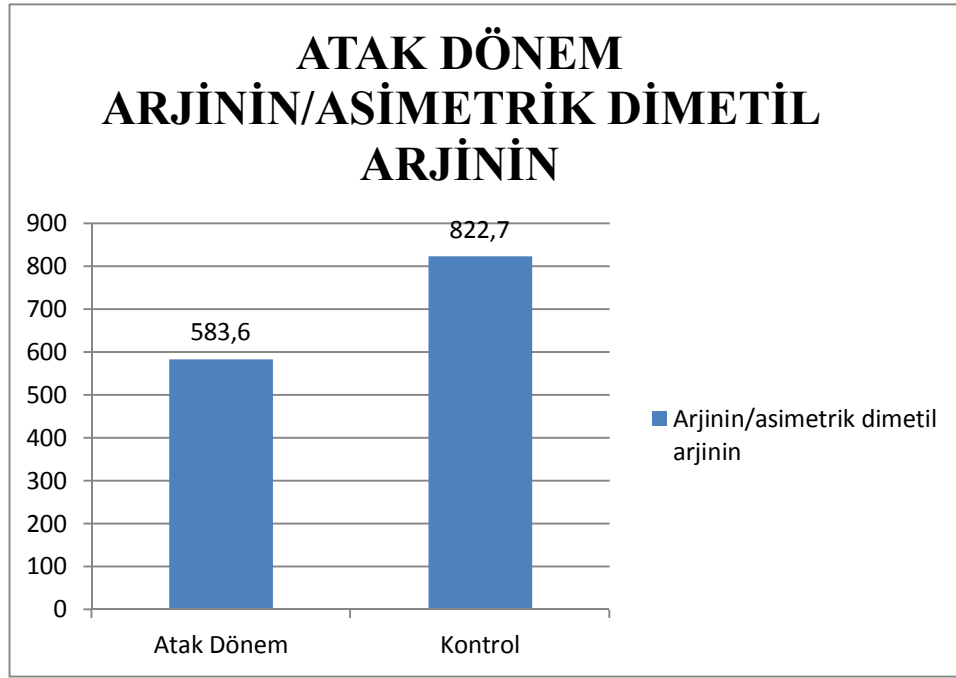
Şekil 4-2. Atak Dönem CRP Karşılaştırması



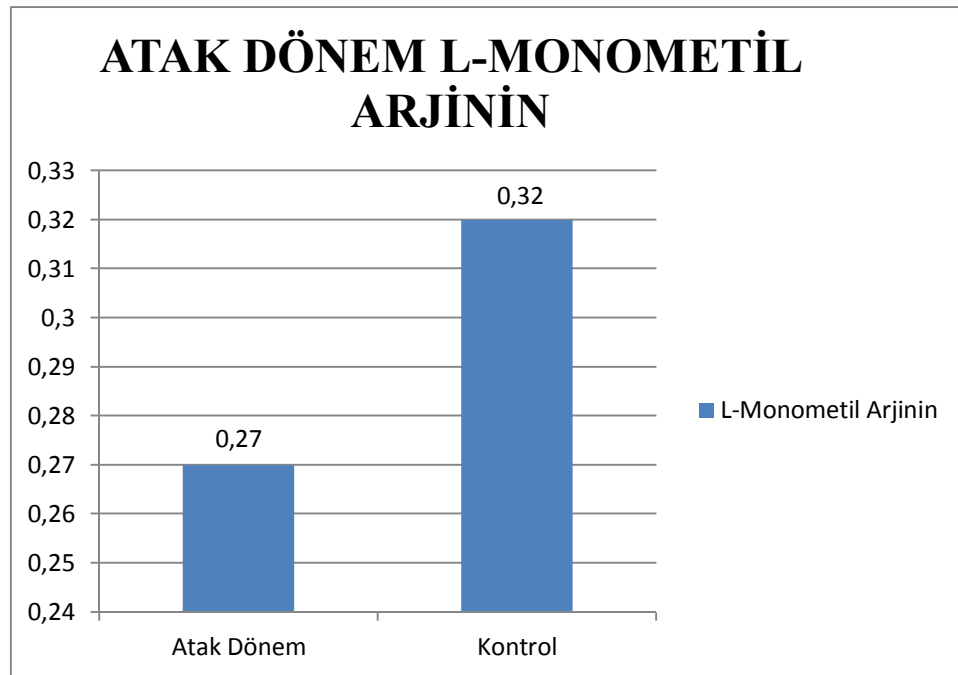
Şekil 4-3. Atak Dönem Fibrinojen Karşılaştırması



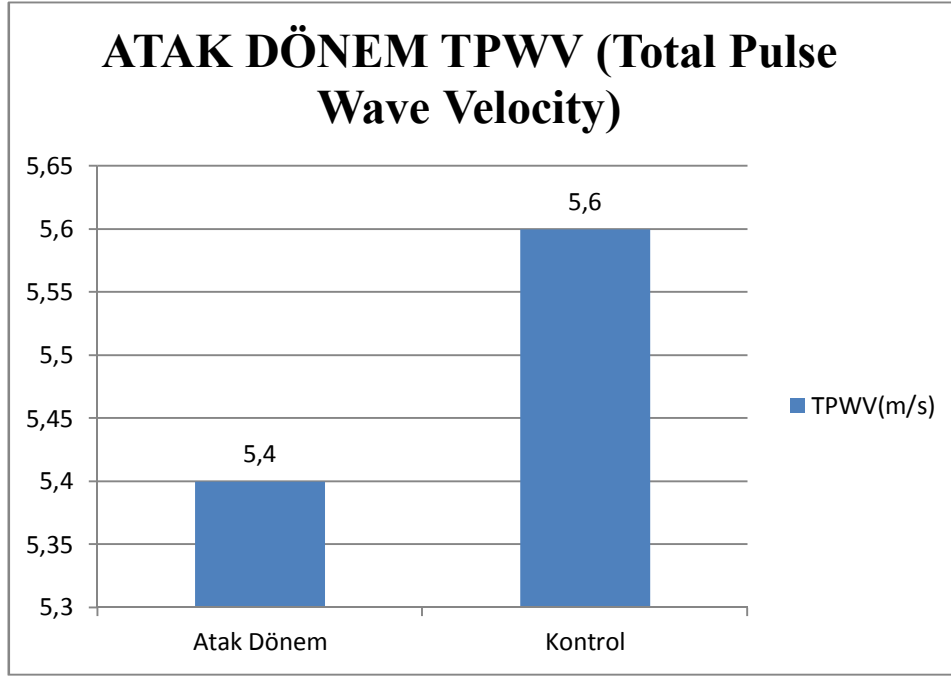
Şekil 4-4. Atak Dönem WBC Karşılaştırması



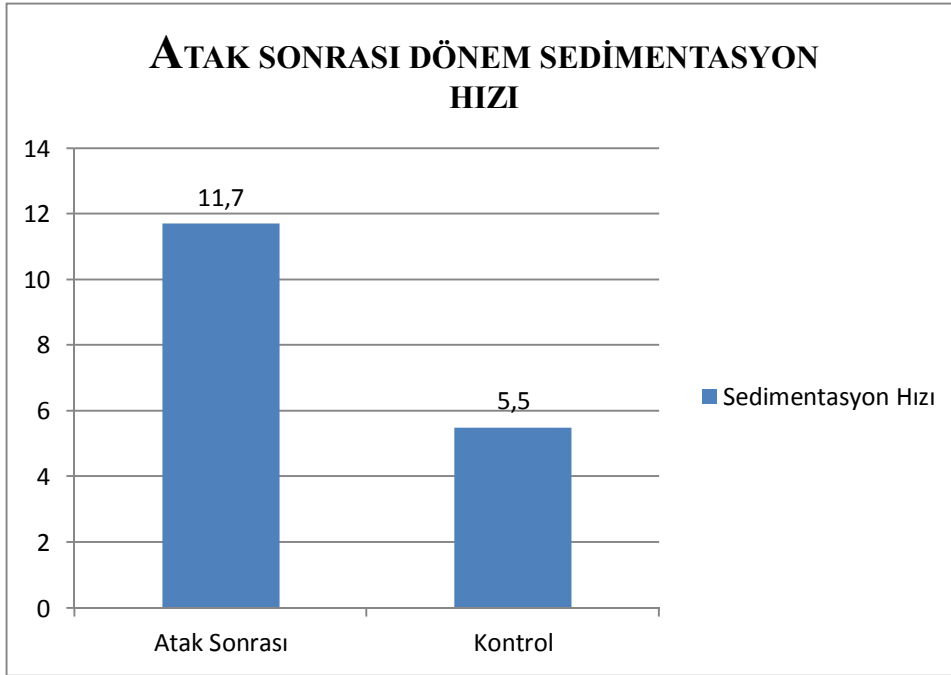
Şekil 4-6. Atak Dönem Arjinin/Asimetrik Dimetil Arjinin Karşılaştırması



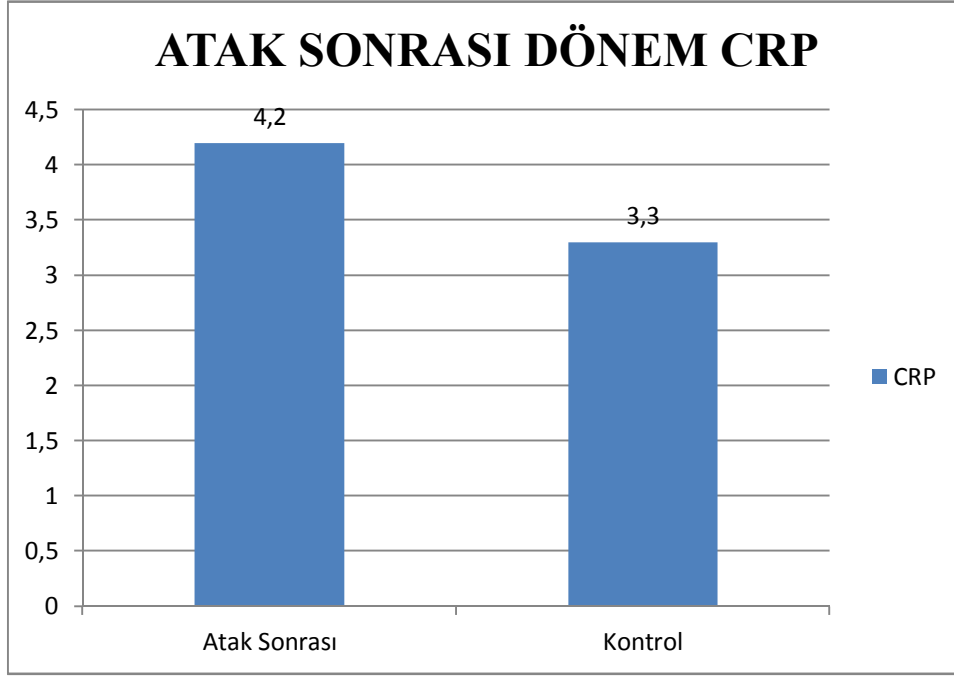
Şekil 4-5. Atak Dönem L-Monometil Arjinin Karşılaştırması



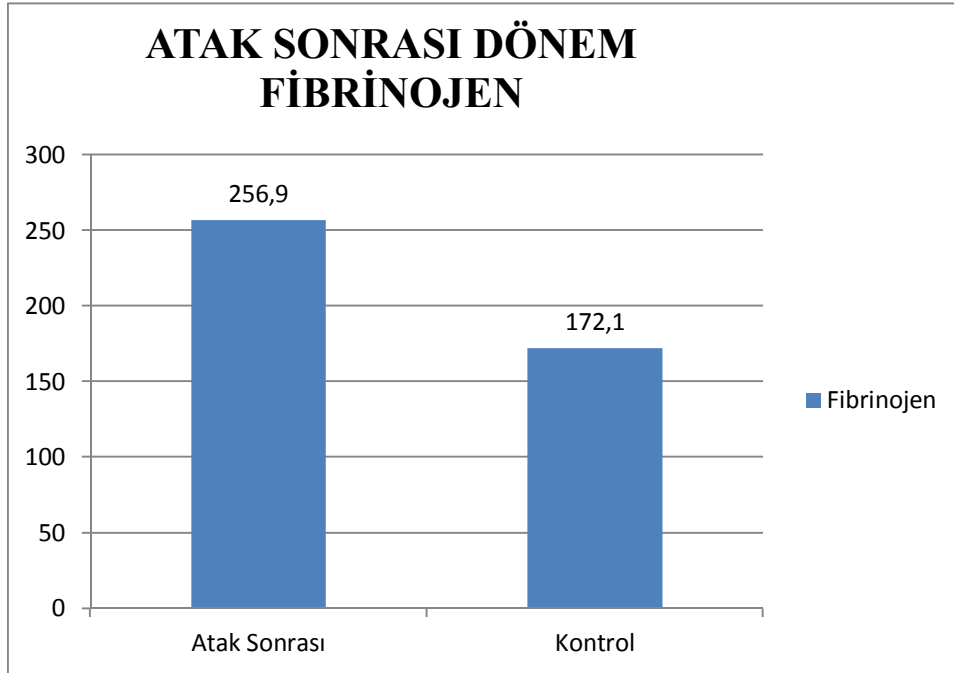
Şekil 4-7. Atak Dönem TPWV(Total Pulse Wave Velocity) Karşılaştırması



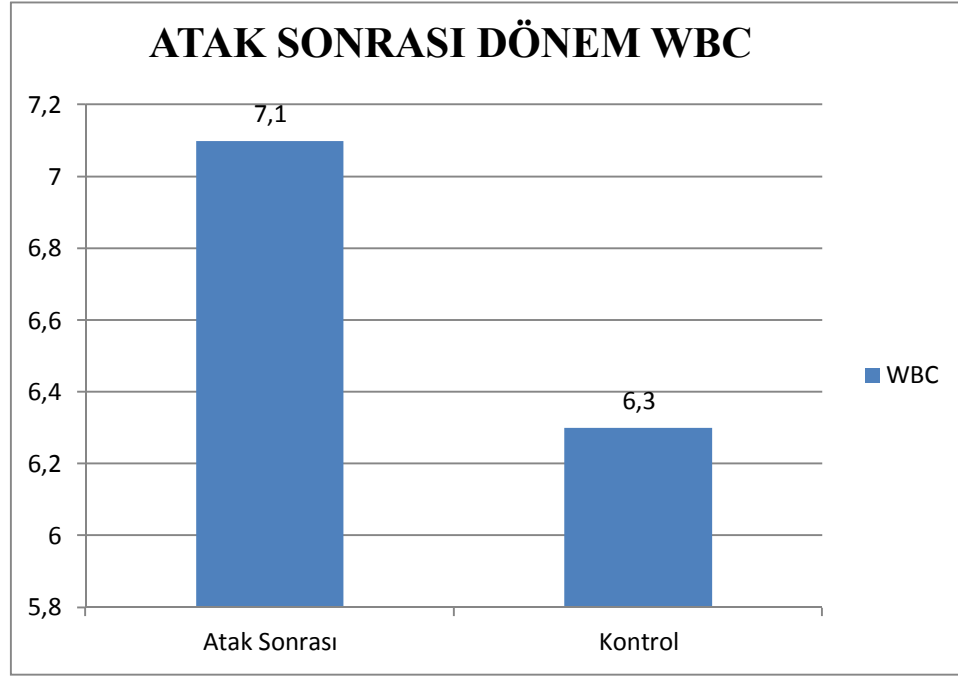
Şekil 4-8. Atak Sonrası Dönem Sedimentasyon Hızı Karşılaştırması



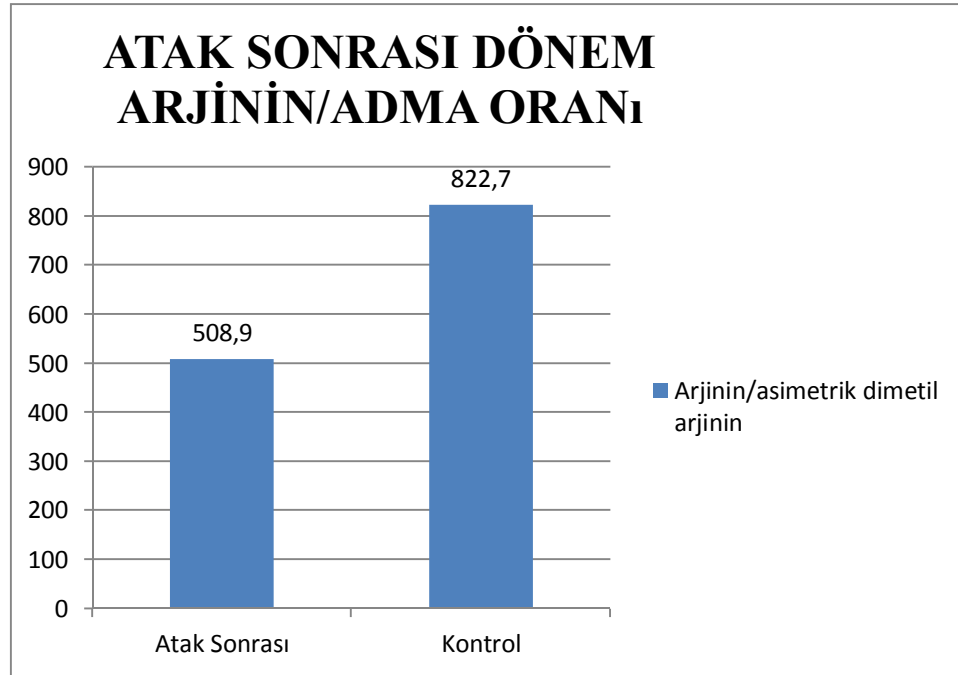
Şekil 4-9. Atak Sonrası Dönem CRP Karşılaştırması



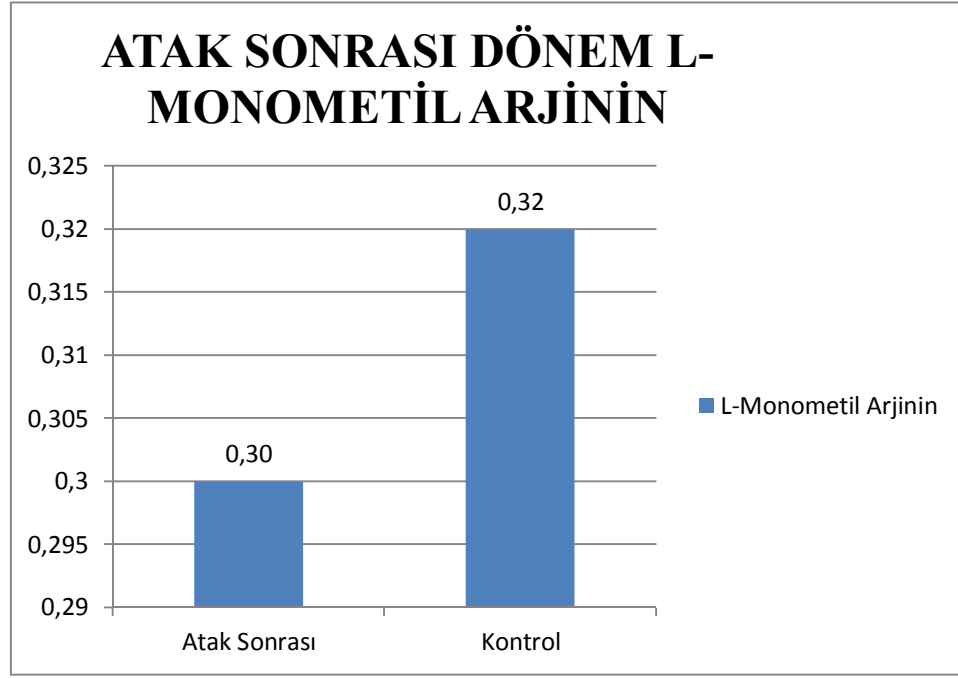
Şekil 4-10. Atak Sonrası Dönem Fibrinojen Karşılaştırması



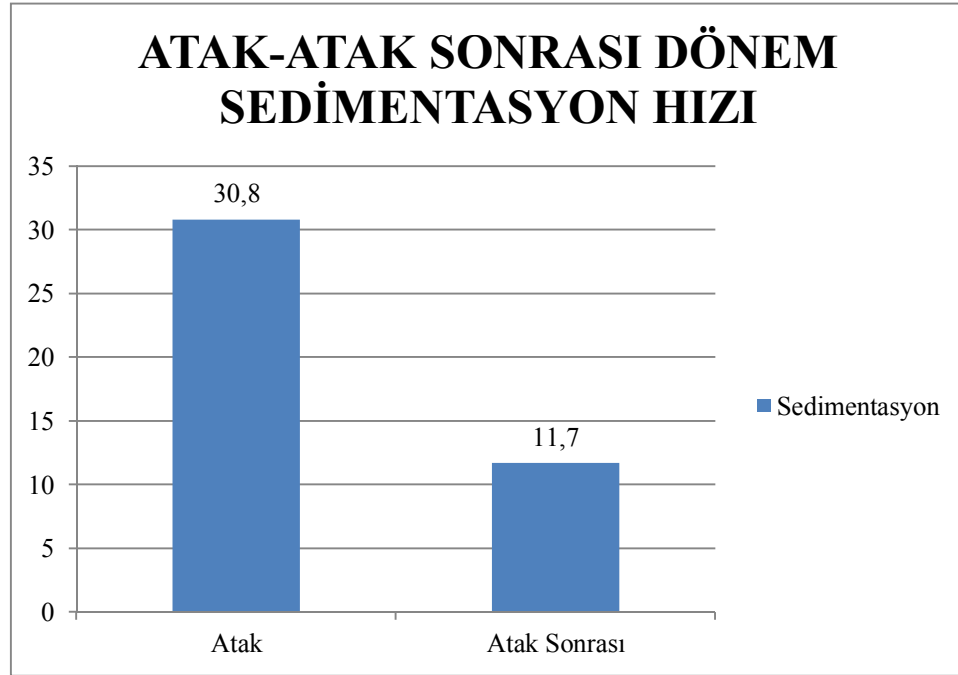
Şekil 4-12. Atak Sonrası Dönem WBC Karşılaştırması



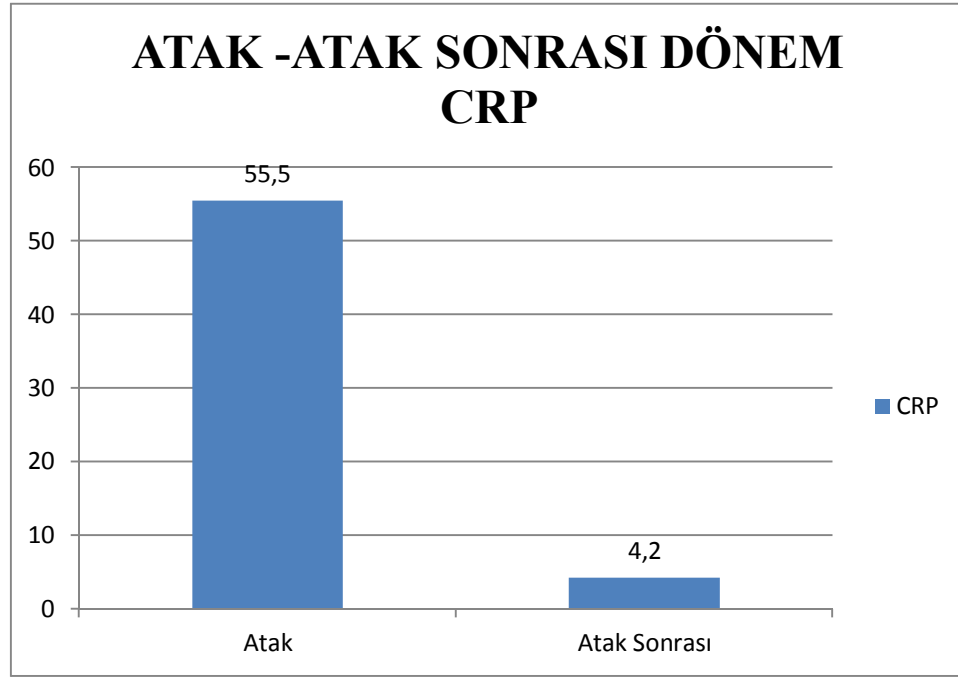
Şekil 4-11. Atak Sonrası Dönem Arjinin/ADMA Oranın Karşılaştırması



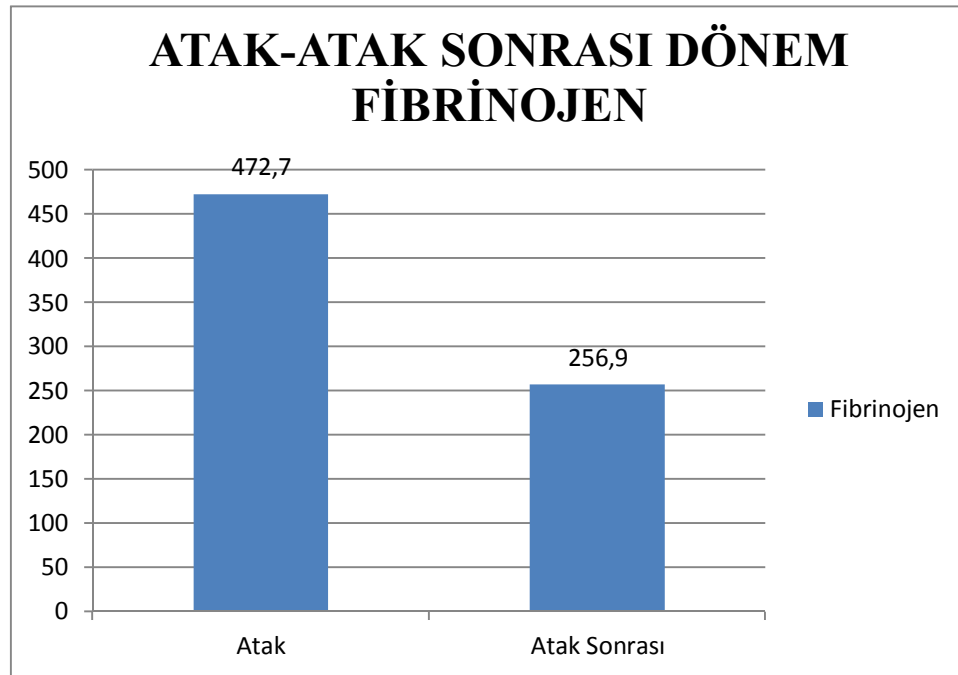
Şekil 4-14. Atak Sonrası Dönem L-Monometil Arjinin Karşılaştırması



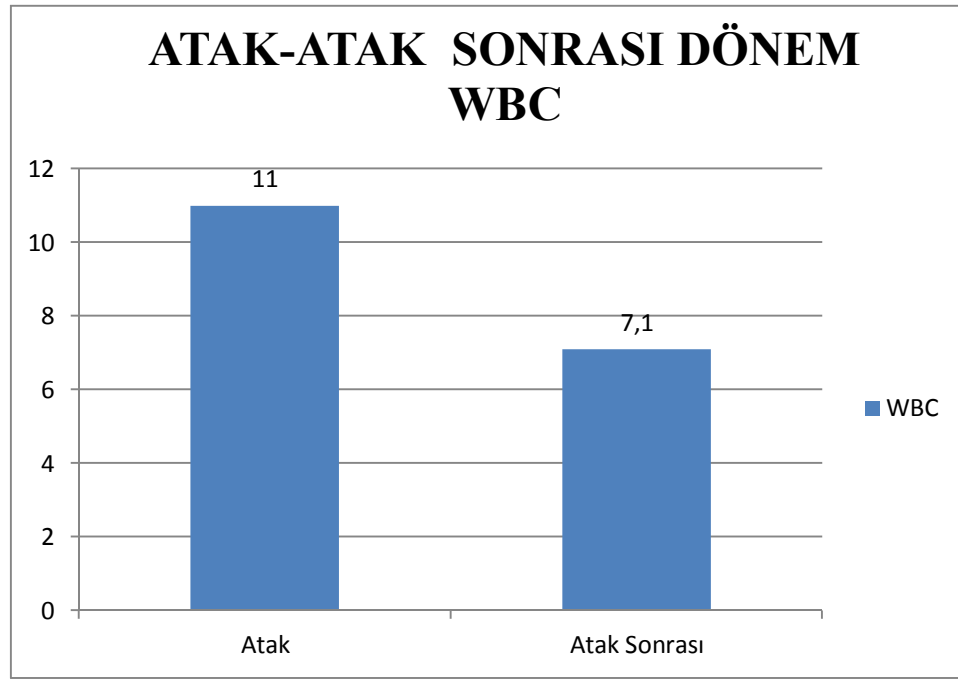
Şekil 4-13. Atak-Atak Sonrası Dönem Sedimentasyon Hızı Karşılaştırması



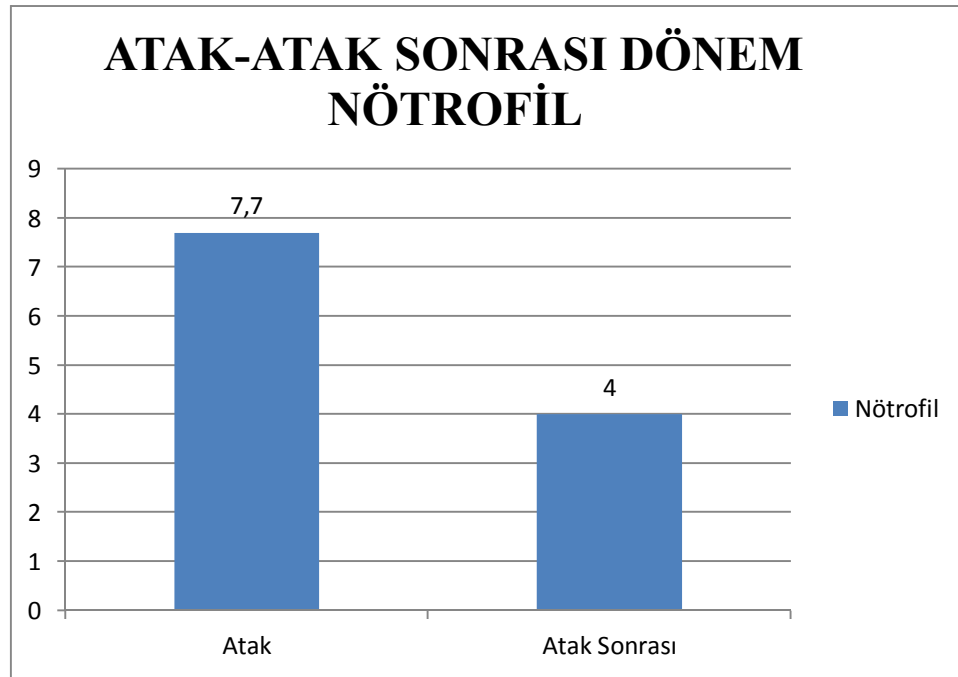
Şekil 4-16. Atak-Atak Sonrası Dönem CRP Karşılaştırması



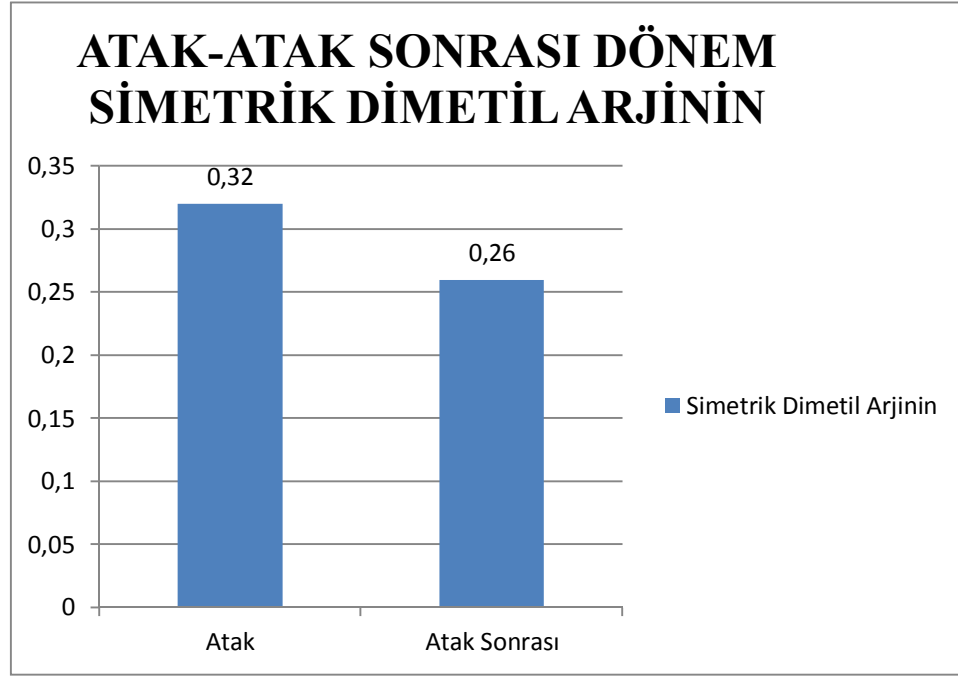
Şekil 4-15. Atak-Atak Sonrası Dönem Fibrinojen Karşılaştırması



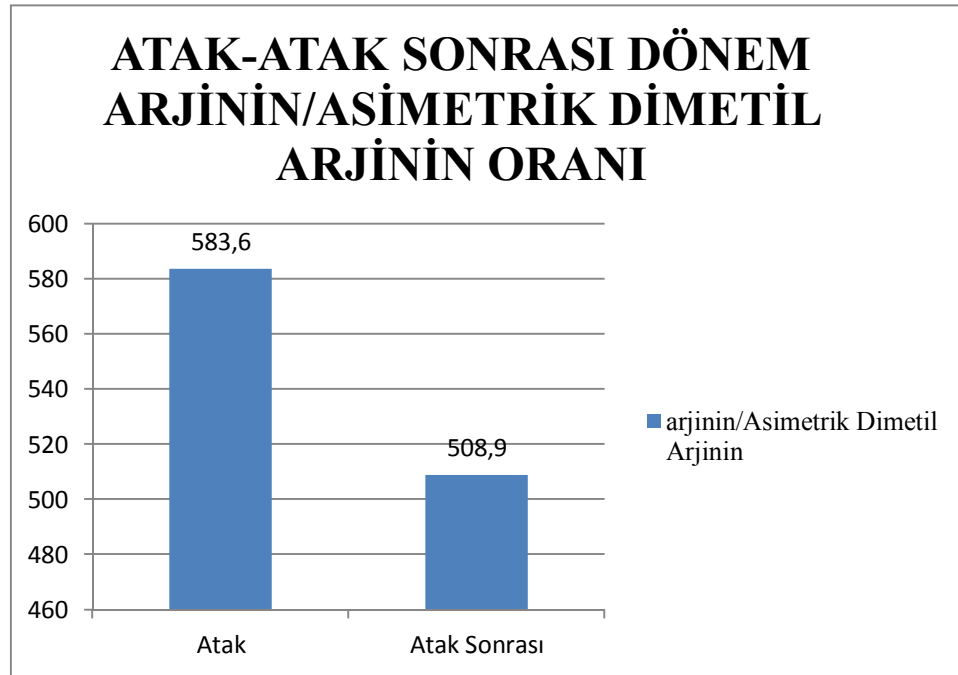
Şekil 4-18. Atak-Atak Sonrası Dönem WBC Karşılaştırması



Şekil 4-17. Atak-Atak Sonrası Dönem Nötrofil Karşılaştırması



Şekil 4-20. Atak -Atak Sonrası Dönem Simetrik Dimetil Arjinin Karşılaştırması



Şekil 4-19. Atak-Atak Sonrası Dönem Arjinin/Asimetrik Dimetil Arjinin Oranın Karşılaştırması

Tablo 4.9.Atak Dönem ADMA ve Arjinin/ADMA Parametrelerinin Yaş ve Bazı İnflamatuar Parametrelerle Korelasyonu

Yaş/İnflamatuar Parametreler	Asimetrik Dimetil Arjinin(n:36)		Arjinin/Asimetrik Dimetil Arjinin(n:36)	
	r	p	r	p
Yaş*	-0,155	0,368	-0,074	0,667
Sedimentasyon*	-0,318	0,058	0,122	0,480
CRP*	-0,123	0,474	0,107	0,536
Fibrinojen*	-0,225	0,187	0,449	0,006

*Spearman Korelasyon Testi

Tablo 4.10.Atak Sonrası Dönem ADMA ve Arjinin/ADMA Parametrelerinin Yaş ve Bazı İnflamatuar Parametrelerle Korelasyonu

Yaş/İnflamatuar Parametreler	Asimetrik Dimetil Arjinin(n:36)		Arjinin/Asimetrik Dimetil Arjinin(n:36)	
	r	p	r	p
Yaş*	0,215	0,208	-0,170	0,323
Sedimentasyon*	-0,157	0,361	0,082	0,633
CRP*	-0,118	0,491	0,195	0,254
Fibrinojen*	-0,165	0,337	0,124	0,472

*Spearman Korelasyon Testi

Asimetrik dimetil arjinin ve arjinin/asimetrikdimetil arjinin oranı ile ataklı ve ataksız dönemlerin her birinde çalışmış olan biyokimya parametreleri ve inflammatuar parametrelerden atak döneminde arjinin/asimetrikdimetilarjinin oranı ile fibrinojenkorelasyonu olduğunu ($r=0,449$) ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı

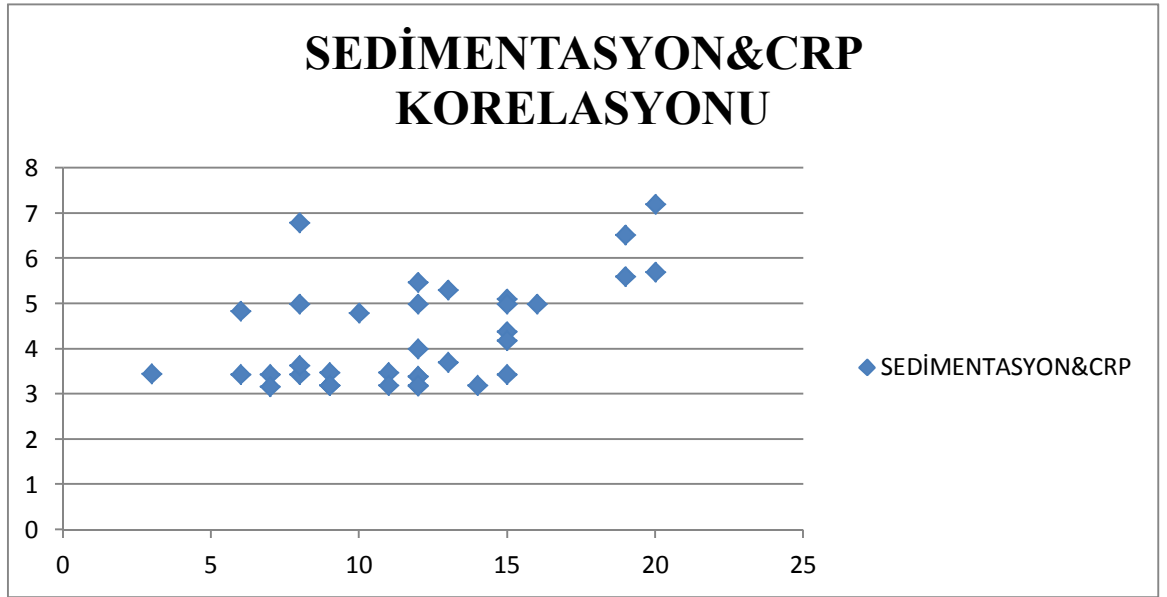
olduğu saptandı($p=0,006$). Başka bir deyişle atak ve atak sonrası döneminde ölçülen sedimentasyon hızı, CRP, yaş ve çalışılan diğer parametrelerin asimetrikdimetalarjinin ve arjinin/asimetrikdimetalarjinin ile bir ilişkisinin bulunmadığı tespit edildi.

Tablo 4.11.Atak Sonrası Dönem CRP ile Sedimentasyon Hızı-Fibrinojen Korelasyonu

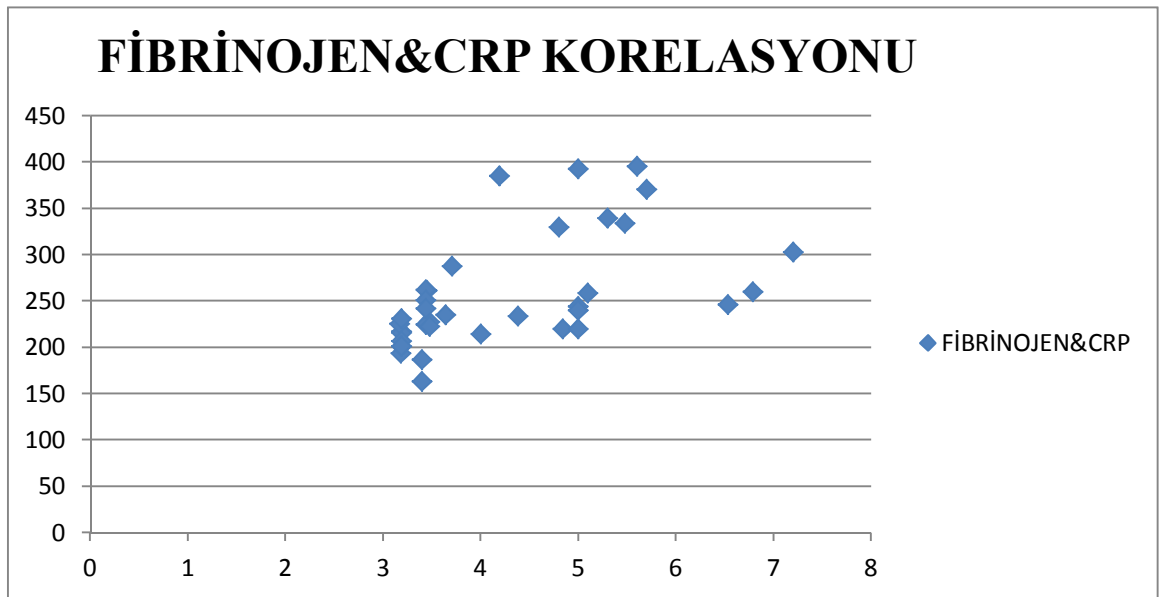
	CRP (n:36)	
	r	p
Sedimentasyon Hızı*	0,450	0,006
Fibrinojen*	0,693	0,001

*Spearman Korelasyon Testi

Atak sonrası dönemde CRP ile atak sonrası dönemde her birinde çalışılan inflamatuvar parametrelerden hem sedimentasyon hızı ile hemde fibrinojen ile korelasyonu olduğunu ($r=0,450$; $r=0,693$) ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptandı($p=0,006$; $p=0,001$). Başka bir deyişle CRP artarken sedimentasyon hızı ve fibrinojende artmakta, CRP azalırken sedimentasyon hızı ve fibrinojen azalmakta denilebilir.



Şekil 4-21. Atak Sonrası Dönem Sedimentasyon&CRP Korelasyonu



Şekil 4-22. Atak Sonrası Dönem Fibrinojen&CRP Korelasyonu

Tablo 4.12.Hastalık Süresinin Atak ve Atak Sonrası Dönemde Vaka Grubunda Bazı Biyokimya Parametleri ile Korelasyonu

BİYOKİMYASAL PARAMETRELER	DÖNEM	HASTALIKSÜRESİ (Gün)	
		r	p
Asimetrik Dimetil Arjinin	ATAK (N:36)*	-0,194	0,258
	ATAK-S (N:36)*	0,306	0,070
Arjinin	ATAK (N:36)*	-0,219	0,200
	ATAK-S (N:36)*	0,209	0,222
Arjinin/ Asimetrik Dimetil Arjinin	ATAK (N:36)*	0,033	0,849
	ATAK-S (N:36)*	0,016	0,928
Simetrik Dimetil Arjinin	ATAK (N:36)*	-0,122	0,480
	ATAK-S (N:36)*	0,304	0,071
L_Monometil Arjinin	ATAK (N:36)*	-0,025	0,884
	ATAK-S (N:36)*	0,018	0,919
Homosistein	ATAK (N:36)**	-0,012	0,945
	ATAK-S (N:36)**	-0,180	0,294
Sitrulin	ATAK (N:36)*	0,148	0,389
	ATAK-S (N:36)*	0,401	0,015
Sedimentasyon	ATAK (N:36)*	0,256	0,132
	ATAK-S (N:36)**	0,108	0,538
CRP	ATAK (N:36)*	-0,024	0,891
	ATAK-S (N:36)*	-0,183	0,284
Fibrinojen	ATAK (N:36)*	0,105	0,543
	ATAK-S (N:36)*	-0,179	0,295

*...Spearman Korelasyon Testi

**...Pearson Korelasyon Testi

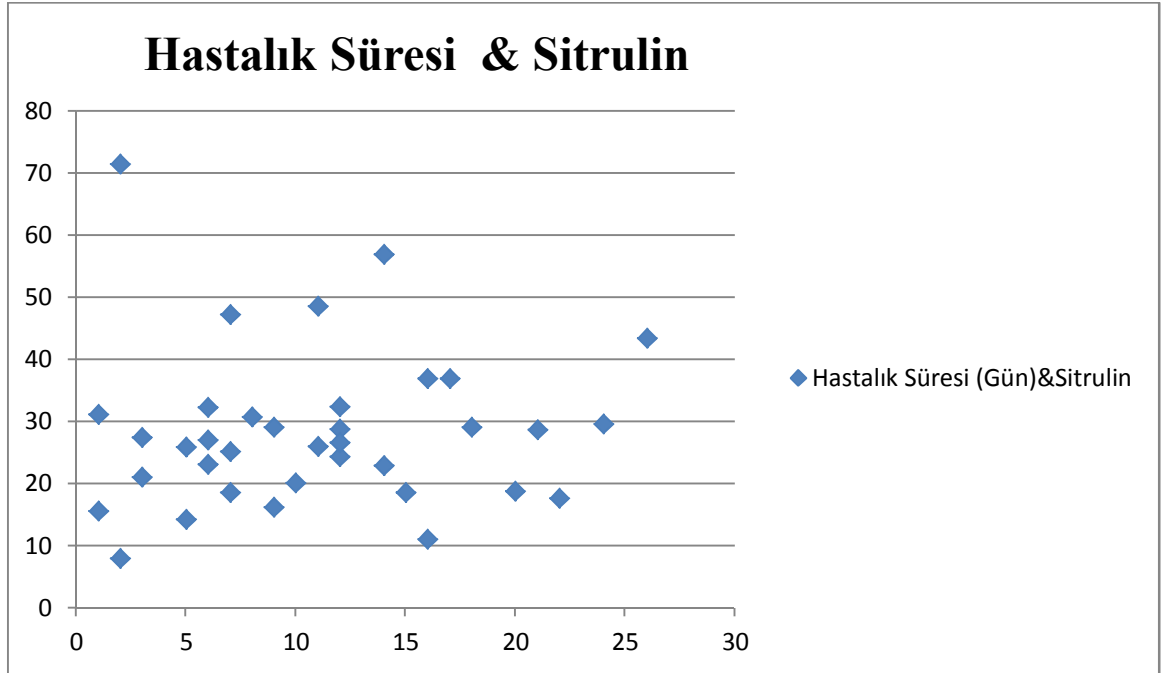
ATAK: Atakdönemi ATA-S: Atak Sonrası Dönem

Tablo 4.13.Atak Sonrası Dönem Hastalık Süresi İle Sitrulin Korelasyonu

	Sitrulin
	$r^* 0,401$
Hastalık Süresi	$p 0,015$
	$N 36$

*...Spearman Korelasyon Testi

Hastalık süresi ile ataklı ve ataksız dönemlerin her birinde çalışmış olduğumuz biyokimya parametreleri ve inflamatuvar parametrelerden yalnızca ataksız dönemde ölçülen sitrulinin korelasyonu olduğu tespit edildi ($r=0,401$) ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,015$). Başka bir deyişle ataklı ve atak sonrası dönemde ölçülen sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen, asimetrik dimetil arjinin ve çalışılan diğer parametrelerin hastalık süresi ile bir ilişkisinin bulunmadığı tespit edildi.



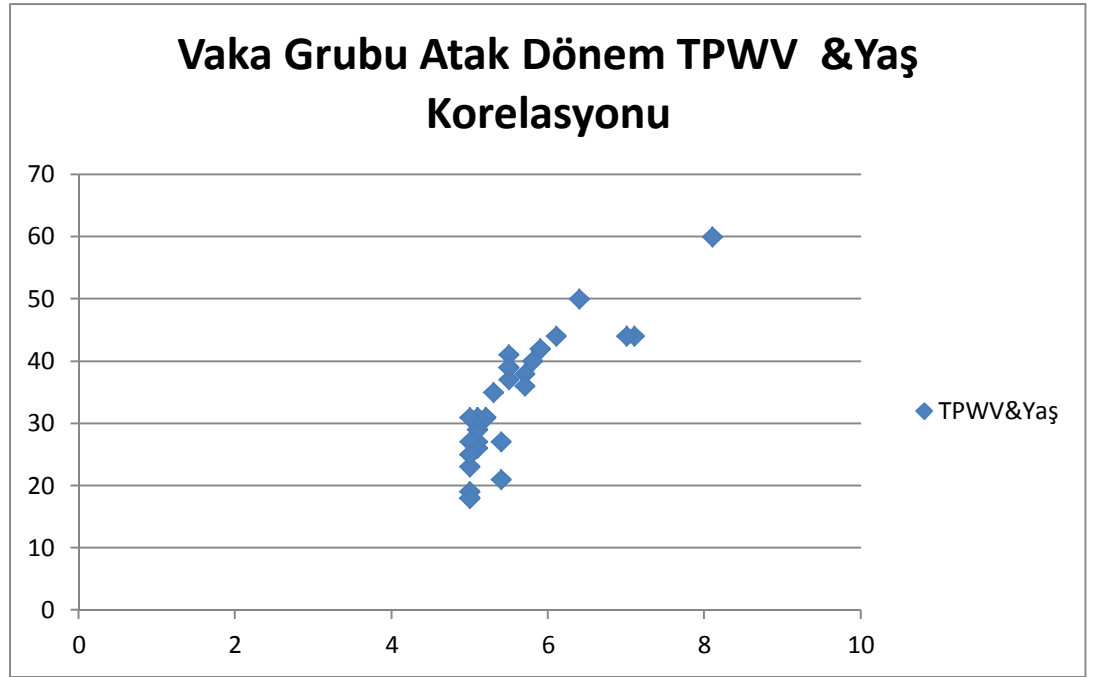
Şekil 4-23.Atak Dönem Hastalık süresi ile Sitrulin Korelasyonu

Tablo 4.14: TPWV ‘nin Atak ve Atak Sonrası Dönemde Vaka Grubunda Bazı Parametrelerle Korelasyonu

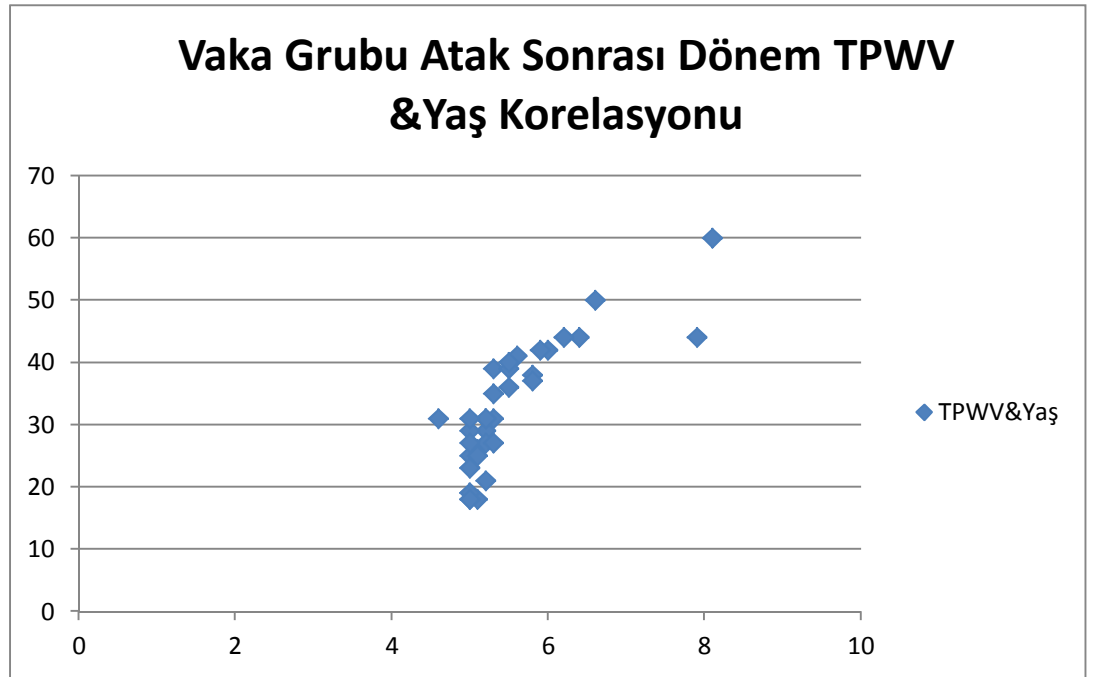
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER	DÖNEM	TPWV	
		r*	p
YAŞ	ATAK (N:36)	0,855	0,001
	ATAK-S (N:36)	0,903	0,001
WBC	ATAK (N:36)	-0,043	0,805
	ATAK-S (N:36)	-0,089	0,604
NÖTROFİL	ATAK (N:36)	-0,026	0,880
	ATAK-S (N:36)	-0,134	0,435
CRP	ATAK (N:36)	0,168	0,327
	ATAK-S (N:36)	0,058	0,738
SEDİMENTASYON	ATAK (N:36)	-0,090	0,600
	ATAK-S (N:36)	0,193	0,259
FİBRİNOJEN	ATAK (N:36)	-0,118	0,495
	ATAK-S (N:36)	0,055	0,751

*...Spearman Korelasyon Testi

ATAK: Atak dönemi ATAK-S: Atak Sonrası Dönem



Şekil 4.24:Vaka Grubu Atak Dönem TPWV İle Yaş Korelasyonu



Şekil 4.25:Vaka Grubu Atak Sonrası Dönem TPWV İle Yaş Korelasyon

Vaka grubunda ataklı ve atak sonrası dönemlerin her ikisinde de TPWV ile yaş arasında pozitif yönde mükemmel derecede korelasyon mevcut olup, sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır.

5. TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş, peritonit, plörit ve sinovit atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. Ateş ataklarına genellikle sistemik veya lokalize inflamasyon bulguları eşlik eder. Bu nedenle AAA'nın akut fazyanıtından sorumlu tutulan sitokinler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda atak döneminde IL-2, IL-6, IL-8 veTNF- α düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Baykal ve ark, 2003). Buna karşıyapılmış bazı çalışmalarda ataksız dönem AAA hastalarında ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında CRP değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Drenth ve ark, 2000; Korkmaz ve ark, 2002; Tunca ve ark, 1999). AAA atak sırasında artmış olan akut faz reaktanlarının buz dağıının görünen kısmı olduğu, atak olmayan dönemde bile subklinikinfl amasyonun devam ettiği gösterilmiştir (Lachmann ve ark, 2006).Bu nedenle ataklar arası yakınmalarda subklinik inflamasyonun rol aldığı düşünülmüştür (Ozcakar ve ark, 2006)

Literatürde olduğu gibi, Atak dönemindeki AAA hastalarında beklendiği gibi sedimentasyon, CRP, lökosit ve fibrinojen gibi akut faz reaktanların seviyeleri anlamlı olarak yüksektir (Örün ve ark, 2002). Çalışmamızda akut faz reaktanı olan fibrinojen, AAA'lı hastalarda atak döneminde belirgin olmak üzere, atak dışı dönemde de yüksek tespit edildi. Yapılan prospektif çalışmalarda koroner arter hastalığı gelişimi ile plazma fibrinojen düzeyi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Fibrinojen yüksekliği plazma viskozitesi, platelet agregasyonu, fibrin olusumunda artış ve hatta aterosklerotik plak olusumunda rolü olabileceği gösterilmiştir (Meade,1995).

İnflamasyon, ateroskleroz başlangıcı ve ilerlemesinde, akut koroner arter hastalığın gelişmesi veya kronik iskemik kalp hastalığı oluşmasında önemli bir etkindir (Langevitz ve ark 2001). İnflamasyon belirteçleri akut koroner hastalığında yüksek olaraktespit edilmiştir (Uyarel ve ark,2006, Liuzzo ve ark,1994). Kronik inflamasyonla seyreden tüm hastalıklar gibi AAA'lı hastalarda erken koroner arter hastalığı gelişmesi açısından risk taşımaktadırlar (Uyarel ve ark,2006). Ailevi Akdeniz ateşi olan hastalarda tedavi olarak ömür boyu kolşisin tedavisi

önerilmektedir. Kolşisin tedavisi alan AAA'lı hastalarda hem ateşle birlikte olan atakların gelişimi, hem de kronik inflamasyonun yapmış olduğu olumsuz etkiler önlenmektedir. Olumsuz etkilerden birisi de ateroskleroz gelişimidir. Langevitz ve arkadaşlarının 2001 yılında yapmış oldukları çalışmada, kolşisin tedavisi alan AAA'lı hastalarda, aynı risk faktörlerini taşıyan farklı kronik hastalığa sahip bireylere göre koroner arter hastalığı oranını daha düşük olarak göstermişlerdir. Sonuç olarak kolşisinin anti-inflamatuvar etkisiyle ateroskleroz gelişimini azalttığı bildirilmiştir (Langevitz ve ark,2001). Ancak AAA'lı hastaların yalnızca %60'lık bir kısmı kolşisin tedavisine yanıt vermektedir. Hastaların %30'luk bir kısmı ise kısmi olarak cevap verirken %10'u tedaviye yanıt vermez (Langevitz ve ark 2001, Onat ve ark,2007). Bu tür hastalarda, semptomların olmadığı dönemlerde bile inflamasyonun devam ettiği saptanmıştır. Bu nedenle, iskemik kalp hastalığı açısından daha yüksek bir riske sahiptirler (Akdogan ve ark,2006). Langevitz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kolşisin tedavisi altında olan AAA'lı hastalarda koroner arter hastalığı sıklığı %15,5 olarak saptanmış ve bu değerin beklenilenden daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple AAA hastalarında kardiovasküler komplikasyonların gelişmesini önlemek için erken vasküler duvar değişikliklerini tanımak önemlidir.

Çalışmamızda kardiyovasküler risk faktörü olmayan, 36 atak ve atak sonrasındaki AAA hastaları ve 36 sağlıklı kontrol grubu arasında, 24 saatlik tansiyonholter ve transtorasik ekokardiyografi bulguları ile hastalık aktivitesi, ADMA ve homosistein arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda hem atak hemde atak sonrası dönemdeki AAA hastalarında hastalarında beklendiği gibi lökosit, sedimentasyon hızı, CRP, nötrofil ve fibrinojen seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptandı. AAA atak dönemindeki ADMA düzeyi kontrol grubuna göre ve yine atak sonrası dönemde ADMA düzeyi anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. ADMA düzeyiyle beraber, günümüz çalışmalarda NO 'un biyoyararlanımını gösteren düşük arjinin/ADMA oranına bakıldı. Hem atak hemde atak sonrası dönemde kontrol grubuna göre düşük tespit edildi. EKO parameterlerinde, 24 saatlik holter bulguları ve homosistein değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılmadı.

Asimetrik dimetil arginini (ADMA) ilk olarak, Vallance ve arkadaşları tarafından 1992 yılında, insan plazma ve idrarında NO sentetazın endojen inhibitörü olarak bildirmiştir (Vallance ve ark, 1992; Rainer ve ark, 2005). AAA'li hastalarla yapılan birçok çalışmada ne ADMA ne de homosisteinin, karotis ATS korelasyonu tam olarak tespit edilememiştir. Bununla beraber ADMA'nın arteriyel sertlik indeksi ile yüksek korelasyonu olduğu tespit edilmiştir. ADMA'nın bağımsız olarak arteriyel sertlikte arttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak ADMA ve homosistein AAA'li hastalarda erken arteriyel sertleşme için biyomarker olabileceği düşünülmüştür. Arteriyel sertlik artışı kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesini gösterdiğinden, arteriyel sertlik markerlarındaki artış hangi hastaların kardiyovasküler hastalık riski taşıdığını belirlememize yardımcı olmaktadır. Ateroskleroz, böbrek yetmezliği, polikistik over sendromu, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kalp yetersizliğinde düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığında görülen endotel disfonksiyonunun biyokimyasal markerdir. NO düzeyini azaltarak endotelial disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir. Endotelial disfonksiyonun eşlik ettiği kardiyak tutulumlu sistemik hastalıklarda ADMA seviyeleri yüksek bulunmuştur. Birçok çalışmada yüksek ADMA seviyeleri ile kardiyak tutulum arasında korelasyon görülmüştür.

AAA hastalarında ADMA düzeyi ile ilgili 3 çalışma bulunmaktadır. Pamuk ve arkadaşların AAA hastaların ataksız döneminde, ADMA 'ın endotelial disfonksiyonla ilişkisini belirlemek için yaptığı çalışmada, 40 AAA hastasındave 18 kontrol grubunda ADMA, hs-CRP, doku faktörü(TF) ,doku plazminojen aktivatörü (t-PA),osteoprotegerin (OPG),IL-6,IL-17 ve IL-23 düzeylerinebakılmıştır. Çalışmada AAA hastalarında hs-CRP ve IL-17 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek ve ADMA serum düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düşük tespit edilmiştir. Bu çalışmada AAA hastalarında düşük ADMA düzeylerini düzenli kolşisin kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (Pamuk ve ark 2013).Pamuk ve ark çalışmasının aksine, çalışmamızda atak sonrası dönemdeki ADMA seviyelerinde düşüklük tespit edilmedi. Hem atak hem de atak sonrası dönemdeki ADMA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Atak sonrası dönemdeki CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek tespitbulundu.Ayrıca atak sonrası dönemde kontrol grubuna göre löösit, nötrofil,

sedimentasyon hızı, fibrinojen düzeyi yüksek tespit edildi. Yine atak sonrası dönemde kontrol grubuna göre arjinin/adma oranı düşük olarak saptandı

Terekeci ve arkadaşların 38 AAA ve 23 kontrol grubuyla yaptığı çalışmada, MEFV gen mutasyonun, CRP ve lipid profili korelasyonu ile kolşisin kullanan AAA hastalarında ADMA düzeyi çalışılmıştır. Ayrıca AAA hastaların 23'ünde atak esnasında ADMA ve CRP düzeyi çalışılmıştır. AAA hastalarında CRP ve ADMA seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi. Hastaların atak esnasında ADMA) ve CRP değerleri atak sonrası döneme göre yüksek bulundu. ADMA ve CRP arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Sonuç olarak AAA hastalarında yüksek ADMA düzeyi, endotel disfonksiyonu için inflamasyon göstergesi olduğu, düzenli kolşisin kullanımı amiloidozis gelişimini ve endotel disfonksiyonunu engellendiği bildirilmiştir (Terekeci ve ark 2014). Terekeci ve arkadaşlarının çalışmasının aksine, çalışmamızda ADMA seviyelerinde anlamlı yükseklik saptanmadı. Hem atak hemde atak sonrası dönemdeki CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi. Ayrıca atak sonrası dönemde kontrol grubuna göre lökosit, nötrofil, sedimentasyon hızı, fibrinojen düzeyi yüksek saptandı. Atak döneminde kontrol grubuna göre lökosit, nötrofil, sedimentasyon hızı, CRP ve fibrinojen düzeyi yüksek olarak bulundu. Çalışmamızda son zamanlarda NO biyoyarlanımı gösteren, aterosklerozun ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi bulunan arjinin/ADMA oranı bakıldı. Arjinin/ADMA oranını atak dönemde ve atak sonrası dönemde kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu. Ayrıca çalışmamızda atak döneminde hasta grubuyla atak sonrası döneme göre lökosit, nötrofil, sedimentasyon hızı, CRP ve fibrinojen düzeyi yüksek saptandı. Ayrıca atak döneminde arjinin/ADMA ile fibrinojen arasında pozitif korelasyon saptandı

Yılmaz ve arkadaşların amiloidozu olan 98 AAA ve diyabeti olmayan glomerulopatisi mevcut olan 102 hastada ADMA, CRP ve pentaksin 3 seviyeleriyle kardiyovasküler riski inceleyen çalışmada, AAA hastalarında glomerulopatisi olan hasta grubuna göre ADMA, pentaksin 3 ve CRP seviyeleri yüksek olarak tespit edildi. Üç yıllık izlem sonun 54 hastada kardiyovasküler olaylar gelişmiş, sonuç olarak amiloidozu olan AAA hastalarında artan inflamatuvar belirtiler ve yüksek ADMA düzeyine bağlı olarak kardiyovasküler olay riski artmış olarak yorumlanmıştır (Yılmaz ve ark, 2002). Bizim çalışmamızda, AAA hastaların hiçbirinde glomerulopati ve amiloidozu mevcut değildi. Hem atak hemde atak sonrasında

kontrol grubuna göre ADMA seviyeleri yüksek tespit edilmedi. Atak döneminde hemde atak sonrası dönemde kontrol grubuna göre arjinin/ADMA oranını düşük saptandı. Beklenildiği gibi lökosit, sedimentasyon hızı, fibrinojen, nötrofil ve CRP seviyeleri yüksek tespit edildi.

Sistemik inflamasyon aterosklerozun başlamasında yada ilerlemesinde önemli bir faktördür. İnflamasyon ve ateroskleroz etkisiyle arter duvarında hasarla birlikte arteriyel gerginliğin, komliyansın ve elastikiyetinin azalmasına neden olur. Bu sebeplerden dolayı inflamasyon arter sertleştirme işleminde önemli bir rol oynayabilir. Günümüzde noninvaziv ultrasonografik teknikleri ile yaygın damar sistemini ve kardiyovasküler koşullarını değerlendirmek için kullanılır. Güçlendirme indeksi (augmentation index) ve nabız dalga hızı (PWV) sırasıyla, aort ve merkezi arteriyel sertliği değerlendirmek için kullanılan non-invazif yöntemlerdendir (Halcox ve ark, 2009). Bu non-invaziv tekniklerden biri olan PWV, bir arteriyel sertlik ölçüsüdür (Wilkinson ve ark,1998a; Nichols, 2005). Son derece tekrarlanılır, invaziv ve non-invaziv olarak insanlardaölçmek kolaydır (Wilkinson ve ark, 1998b). PWV teknik olarak büyük arter esnekliğinin periferik arter dalga analizinden değerlendirilmesidir (Asmar ve ark, 1995). İki kayıt noktası arasındaki basınç geçiş zamanı ölçümlerinden hesaplanır. Arteriyel sertliğin bir dizini olan PWV aterosklerozun erken bir belirteçidir. Artmış PWV ile aterokleroz arasında bir ilişkinin olduğu raporlanmıştır (Wilkinson ve ark, 1999). Kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyle güçlü bir ilişkisi vardır (Blacher ve ark, 1999; Laurent ve ark, 2001; Cruickshank ve ark, 2002).

Yıldız ve arkadaşların AAA hastalarında devam eden kronik inflamasyona bağlı vasküler fonksiyonların bozulduğu ve bunun sonucunda PWV'yi arttırabileceği hipotezine dayanılarak, ataksız dönemde olan 23 AAA hastalarında arteriyel sertliğin markırı olan PWV arasında ilişkinin olup olmadığını belirlemek için yapılan çalışmada, AAA hastalarında PWV kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi. Bu çalışmada PWV ile yaş, lökosit ve vücut kitle indeksiyle korelasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada, AAA hastaların tedavisinde kullanılan kolşisinin anti-inflamatuar bir ilaç olduğundan, PWV'de beklenen artış düzeyini azalttığı düşünülmüştür (Yıldız ve ark, 2006). Bizim çalışmada Yılmaz ve arkadaşların aksine atak sonrası dönemde PWV değerlerin kontrol grubuna göre yükseklik tespit edilmedi. Atak ve atak sonrası dönemde PWV ile yaş arasında korelasyon tespit edildi. PWV ile lökosit, nötrofil

sedimentasyon hızı, fibrinojen ve CRP ile korelasyonu tespit edilemedi. Yıldız ve arkadaşların yaptığı çalışmada, 23 AAA (17 kadın, 6 erkek) hastanın yaş ortalaması 29,4 ve hastalık süresi 8,0 di. Bizim çalışmamızda 36 AAA hastanın (20 erkek, 16 kadın) yaş ortalaması 32,2 ve hastalık süresi 10,8'di. Yıldız ve arkadaşların yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza oranla, cinsiyet yönünden bayan sayısının fazla olması ve hasta sayısı bakımından az olması PWV'deki bu farklı sonuçları açıklayabilir.

AAA hastalarında ADMA ile ilgili çok az çalışma mevcut olup, AAA hastaları ile ilgili hiçbir çalışmada arjinin/ADMA oranı çalışılmamıştır. Günümüz çalışmalarda NO biyoyararlanımı göstergesi olarak düşük arjinin/ADMA oranı tespit edilmiştir (Bode-Bogerve ark, 2007; Çelik ve Ark, 2012). Arjinin / ADMA oranının kalp damar hastalıkları olanların potansiyel bir belirteci olarak araştırma alanında daha fazla ilgi görmektedir (Bode-Boger ve ark, 2007; Visser ve ark, 2012; Notsu ve ark, 2014). Bu çalışmalarla beraber sağlık bireylerde arjinin/ADMA oranı 100:1 olarak tespit edilmiştir (Nonaka ve ark, 2005; Sharma ve ark, 2012). Bilindiği gibi NOS'un NO üretebilmesi için L-arjinin gerekmektedir. Bununla birlikte, ADMA'nın patofizyolojik konsantrasyonlarda, eNOS'un kompetitif inhibitörüdür. NO sentetaz enzimin inhibisyonuyla NO sentezlenemez (Toth ve ark, 2007; Vereshh ve ark, 2012). Düşük L-Arjinin / ADMA oranı akut miyokard infarktüsün şiddetine bağlı olabilir. Ayrıca daha önce belirten koroner aterosklerotik puanı ve plazma L-Arjinin / ADMA oranı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bozulmuş NO biyoyararlanım endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır ve sadece aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde katkıda değil, aynı zamanda kardiyovasküler olayların uzun vadeli riski ile ilişkilidir. Plazma arjinin / ADMA oranı ateroskleroz riski için daha iyi bir göstergesi olabilir (Lu ve ark 2003).

Çalışmamızı değerlendirdiğimizde 36 AAA hastası (20 erkek, 16 bayan) ve 36 (20 erkek, 16 bayan) kontrol grubu vardı. Hasta grubu atak ve atak sonrası dönem olarak 2 gruba ayrıldı. Çalışmaya kardiyovasküler risk faktörlerine sahip (Diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı öyküsü olan, serebrovasküler hastalık öyküsü olan, periferik arter hastalığı öyküsü olan, obezite ve hiperlipidemi), aktif enfeksiyonu olan, malignitesi olan hastalar dahil edilmedi. Tüm hastalar tedavi olarak mutlaka kolşisin kullanıyordu.

Bizim çalışmamızdaki amacımız uygun takip ve tedaviye rağmen AAA hastalarında damar sertliğinin gelişip gelişmediğini tespit edip, bu konuda hangi

parametrelerin bize yol göstereceğini saptamaktı. Bu çalışma gösterdiği, AAA hastalarında uygun tedaviye rağmen artmış bir endotel hasarigelişebilmektedir. Bu hasarlanmanın ADMA, sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen, lökosit ile ilişkisi incelendiğinde genel popülasyonda, ADMA'nın artması damar sertliği gelişmesiyle ilişkili olabileceği tespit edildi. AAA hastalarında ADMA ve sedimentasyon arasında ilişki bulundu. PWV değerinin hastalık aktivitesiyle ilişkisinin tespit edilememesi, muhtelen hasta grubumuzun uygun tedavi alan hastalardan oluşmasıydı. Nitekim atak ve atak sonrasındaki hasta grubundaki PWV değerinin inflamasyon parametreleri ile ilişkisi tespit edilemedi. Bununla beraber atak ve atak sonrası dönemdePWV ile yaş arasında korelasyon tespit edildi. PWV ile lökosit, nötrofil sedimentasyon hızı, fibrinojen ve CRP ile korelasyonu tespit edilemedi. Hem atak hem atak sonrası dönemde PWV'nin kontrol grubuna göre anlamlı tespit edilmemesinin nedeni muhtemelen PWV'nin arteriyel sertliğin geç bulgusu olmasındandır. Yine hem atak hem de atak sonrası dönemdeki Alx@75 değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaması, muhtemelen hasta grubumuzun düzenli kolşisin kullanımıyla ilişkilidir.

Çalışmamızda belki de en çok göze çarpan sonuç, ADMA seviyeleri kontrol grubuna göre normal olsa bile, NO 'un biyoyararlanımı gösteren düşük arjinin/ADMA oranının tespit edilmesidir. Düşük arjinin / ADMA oranı AAA hastalarında ateroskleroz riski için daha iyi bir göstergesi olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

AAA hastalığı geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış ateroskleroz riski göstermektedir. AAA 'da endotel disfonksiyonu ve damar sertliği subklinik ateroskleroza açığa çıkarır. Subklinik ateroskleroz tansiyon holter vasıtasıyla hesaplanabilir. AAA'da subklinik aterosklerozun erken teşhisi yüksek riskli hastalarda majör vasküler komplikasyonları belirlememize yardımcı olabilir. AAA hastalarında kolşisin tedavisi hastaların damar sertliğinin gelişmesini geciktirebilir.

7. KAYNAKLAR

- A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF Consortium. *Nat Genet.* 1997 Sep;17(1):25-31.
- Akcay A, Acar G, Sayarlioglu M, Sokmen A, Kaya H, Ispiroglu M. QT dispersion and transmural dispersion of repolarization in patients with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 2009;19:550-5.
- Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B, Arslan EB, Kalyoncu U, Sahiner L, Karadag O, Ertenli I, Kiraz S, Aytemir K, Akata D, Tokgozoglu L, Oto A. Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *J Am Coll Cardiol.* 2006 ; 48(11):2351-3,.
- Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ, Oddoux C, Wood G, Azzaro MP, Palumbo G, Giustolisi R, Pras M, Ostrer H, Kastner DL. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet.* 1999 Apr;64(4):949-62.
- Antikainen R, Jousilahti P, Tuomilehto J: Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the middle-aged population. *J Hypertens* 1998;16:577-83.
- Ardic I, Kaya MG, Yarlioglues M, Dogdu O, Celikbilek M, Akpek M, Akyol L, Torun E. Assessment of heart rate recovery index in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2011 Jan;31(1):121-5. doi: 10.1007/s00296-010-1550-y. Epub 2010 Jul 22.
- Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension.* 1995;26:485-90
- Baykal Y, Sağlam K, Yılmaz I, Taşlıpınar A, Akıncı S.B, İnal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- α level in Familial Mediterranean Fever patients. *Clin Rheumatol* 2003;22:99-101.
- Bellamy MF, McDowell IF. Putative mechanisms for vascular damage by homocysteine. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:307-15.
- Ben-Chetrit E, Levy M.. *Ann Rheum Dis.* 2003 Oct;62(10):916-9.
- Ben-Chetrit, E., Levy, M., (1998). Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 1998; 351: 659-64.
- Benetos A, Gautier S, et al: Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996;94:698-703.

- Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard, J-L., Ducimetie`re P, and Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 1997;30: 1410 –5.
- Benetos A, Safar M, et al: Pulse pressure: a predictor of long term cardiovascular mortality in a French male population: *Hypertension* 1997;30:1410-15.
- Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Phar Ther* 2001;26: 319-29.
- Bergel DH, *Cardiovascular Fluid Dynamics*, vol 1 . London Academic Press, 1972.
- Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pyrin and cryopyrin-similar domain sequence but opposite inflammatory
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99: 2434 –39.
- Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999May;33(5):1111-7
- Bode-Boger, S.M.; Scalera, F.; Ignarro, L.J. The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/ asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharmacol. Ther.* 2007, 114, 295–306
- Booth A, et al: Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;50:581-88.
- Boutouyrie P, et al: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension* 2002;39:10-15. 61.Tripodskiadis F, et al: A comparative study of the effect of coronary artery disease on ascending and abdominal aorta distensibility and PWV. *Acta Cardiol* 1993;48:221-33.
- Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, Erdogan D, Unler GK, Ciftci O, et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis* 2007;195:161–7.
- Canpolat U, Dural M, Aytemir K, Akdoğan A, Kaya EB, Şahiner L. Evaluation of various cardiac autonomic indices in patients with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2012;1(67):70–4.
- Centola, M., G. Wood., et al. (2000). "The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators." *Blood* 95(10): 3223-31.
- Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999;281:634–39.
- Chen C, Halkos ME, Surowiec SM, et al. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models. *J Surg Res* 2000;88:26-33.
- Consequence. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4 Suppl 45):S6-8.

- Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2085-90
- Dabestani A, Noble LM, Child JS, Krivokapich J, Schwabe AD. Pericardial disease in familial Mediterranean fever: an echocardiographic study. *Chest* 1982;81:592-5
- Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel *Am J Med Genet* 1995;55(3):311-4.
- Darne B, Girerd X, Safar M: Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross sectional analysis and a prospective analysis on CV mortality. *Hypertension* 1989;13:392-400.
- Dekou V, Whincup P, Papacost O, et al. The effect of C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British region heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 659-66.
- Diaz A, Hu C, Kastner DL, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: A prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3679-89.
- Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999;26:1983-6.
- Domanski MJ, Mitchell GF, et al: Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with LV dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:951-58.
- Doshi SN, Goodfellow J, Lewis MJ, McDowell IF. Homocysteine and endothelial function. *Cardiovasc Res* 1999;42:578-82.
- Drenth PH, Poland D, Livneh A, van Dijk W. Acute and chronic inflammation in FMF attacks and evidence for acute phase reaction in MEFV heterozygotes (abstract) *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:B-2
- Duprez DA et al: Relationship between CRP and arterial stiffness in an asymptomatic population. *J Hum Hypertens* 2005;19:515-9
- Durier S, Fassot C, Laurent S, et al: Physiological genomics of human arteries: Quantitative relationship between gene expression and arterial stiffness. *Circulation* 2003;108:1845-51.
- Düzova A, Özen S. Ailevi Akdeniz Ateşinin Kliniği ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri İmmunoloji Romatoloji Ailevi Akdeniz Ateşi Özel sayısı*, 2006;8:12-20.
- Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M et al. Elevated levels of low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 103(15):1955-60.

- Endres M, Laufs U, Huang Z, Tadashi Nakamura, Paul Huang, Michael A. Moskowitz et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:8880-5.
- Engbersen AMT, Franken DG, Boers GHJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995; 56:142-50.
- Enrico M. Zardi , Antonella Afeltra Endothelial dysfunction and vascular stiffness in systemic lupus erythematosus: Are they early markers of subclinical atherosclerosis *Autoimmunity Reviews* 9 (2010) 684-6
- Fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61:79–81
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moiseyev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347–51.
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Kannel WB, and Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245–9.
- Fuchs d, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch All Immunol* 1993;101: 1-6.
- Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: *Circ Res* 2002.47;90: 251–62.
- Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet.* 2001 Aug;9(8):634-7
- Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Carugo S, Stella ML, Stefanoni P, Grassi G, Vergani C, Mancina G. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996;124:249 –60.
- Goldfinger, S.E., 1972. Colchicine for familial Mediterranean fever: *N. Engl J Med* 287:1302
- Gow BS: The influence of muscular smooth muscle on the viscoelastic properties of blood vessels; in Bergel DH(ed): *Cardiovascular Fluid Dynamics* London Academic Press, 1972:66-97.
- Halcox JP, Donald AE, Ellins E, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation.* 2009;119(7):1005–12
- Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immun system activation associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res* 2003;52: 313-21.

Howard VJ, Sidea EG, Newman GC, et al. Changes in plasma homocyst(e)ine in the acute phase after stroke. *Stroke* 2002;33:473-8.

[Http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/stats.php?n=1](http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/stats.php?n=1)

Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998;44:1833-43.

Jerzy Betowski, Anna Kêdra. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacological Reports* 2006; 58:159-78.

Karatay S, Yildirim K, Uyanik A, Uzkeser H, Kiziltunc A, Ugur M, Baygutalp F, Acemoglu H. Increased serum concentrations of homocysteine and lipoprotein (a) in familial Mediterranean fever. *Ann Clin Lab Sci.* 2010 Winter;40(1):10-4

Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, Kilic L, Oner SY, Yildiz F, Yilmaz S, Bakirli DE, Tufan MA, Yilmaz S, Yazisiz V, Pehlivan Y, Bes C, Cetin GY, Erten S, Gonullu E, Temel T, Sahin F, Akar S, Aksu K, Kalyoncu U, Direskeneli H, Erken E, Kisacik B, Sayarlioglu M, Korkmaz C. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Apr;53(4):741-5

Kavukcu S, Turkmen M, Eroglu Y, Canda T, Yorukoglu K, Igci E, Buyukgebiz A. Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 1997 Apr;11(2):210-2.

Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation

Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J* 2007;28:1797-804

Kocabalkan F, Baykal Y, Bozoğlu E. Yağlılarda kardiyovasküler risk faktörü olarak homosistein. *Geriatrici* 3:2000, 69-73

Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazıcı H. Acute phase response in Familial Mediterranean

Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 2001;14: 798–803.

Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen I lattice. *Diabetologia* 2001;44: 433– 6.

Lachmann H.J, Sengul B, Yavuz T.U et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with Familial

Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soytürk M, Akar S, Tunca M, Hawkins PN. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial

- Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jun;45(6):746-50.
- Lakatta EG, Levy D: Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. I. Aging arteries: a set up for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.
- Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490–7.
- Langevitz P, Buskila D, Finkelstein R, Zaks N, Neuman L, Sukenik S, et al. Fibromyalgia in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994;21:1335-7.
- Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, Pras M. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J*. 2001. 3(1):9-12
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236-41
- Lekakis JP, et al: Arterial Stiffness assessed by pulse wave analysis in essential hypertension: relation to 24-hour blood pressure profile. *Int J Cardiol* 2005;102:391-5.
- Li Z, Froehlich J, and Galis ZS. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 in the thickened intima of aged rats. *Hypertension* 1999;33: 116-23
- Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
- Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007;65:318-24
- Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: A prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2006;33:1089-92.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 331(7):417-24, 1994.
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:612-27.
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997 Oct;40(10):1879-85
- Livneh A, Lidar M. Familial Mediterranean Fever: clinic molecular and management advance. *Neth J Med*. 2007 Oct;65(9):318-24.

- Livneh A., Langevitz P., Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever, *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.*; 14:477-98, 2000
- Livneh, A., Zemer, D., Langevitz, P., Laor, A., Sohar, E., Pras, M., Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis factors affecting outcome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1804-11.
- Lu, T.M.; Ding, Y.A.; Charng, M.J.; Lin, S.J. Asymmetrical dimethylarginine: A novel risk factor for coronary artery disease. *Clin. Cardiol.* 2003, 26, 458–64.
- Lyons D, Roy S, Patel M, Benjamin N, Swift CG. Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation and total body nitric oxide production in healthy old age. *Clin Sci (Lond)* 1997;93: 519 –25.
- Matzner Y, Abedat S, Shapiro E, et al. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood.* 2000;96:727-31.
- Meade TW. Fibrinogen in ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1995;16 (suppl A):31-5.
- Mediterranean Fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:746–50
- Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Mégarbané A. [Familial Mediterranean Fever(FMF): From diagnosis to treatment] *Sante.*2004;14:261-6.
- Medley TL, Cole TJ, Gatzka CD, et al:Fibrillin-1 genotype is associated with aortic stiffness and disease severity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2002;19:810-5.
- Medley TL, Kingwell BA, Gatzka CD, et al: Matrix metalloproteinase-3genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. *Circ Res* 2003;92:1254-61.
- Medley TL, Kingwell BA, Gatzka CD: Matrix metalloproteinase-9genotype influences large artery stiffness through effects on aortic gene and protein expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1479-84.
- Mitchell GF, DeStefano AL, Larson MG, et al: Heritability and a genome-wide linkage scan for arterial stiffness, wave reflection, and mean arterial pressure:The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:194-99.
- Mitchell GF, Pfeffer MA, Braunwald E, Rouleau J-L, Bernstein V, Geltman EM,and Flaker GC. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997;96: 4254–60.
- Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99: 1141–6.
- Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG: Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 2005;46:454-62.

- Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*. 2005 Jan;18(1 Pt 2):3-10
- Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al: Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2004;27:47-52.
- Notsu, Y.; Yano, S. -Shibata, H.; Nagai, A.; Nabika, T. Plasma arginine/ADMA ratio as a sensitive risk marker for atherosclerosis: Shimane CoHRE study. *Atherosclerosis* 2014, 239, 61–6
- Nussinovitch N, Livneh A, Katz K, Langevitz P, Feld O, Nussinovitch M, et al. QT dispersion in uncomplicated familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2010;29:1353–6.
- of familial Mediterranean fever (FMF). *QJM* 1997;90:643-7.
- Onat AM, Oztürk MA, Ozçakar L, Ureten K, Kaymak SU, Kiraz S, Ertenli I, Calgüneri M. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial mediterranean fever. *Tohoku J Exp Med*. 211(1):9-14,
- Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Jul-Aug;22(4 Suppl 34):S31-3.
- Ozçakar Z.B, Yalçinkaya F, Yuksel S et al. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in Familial Mediterranean Fever. *Clin Rheumatol* 2006;25:149–52.
- Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): A concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:281-7.
- Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*. 1998 Dec;25(12):2445-9.
- Örün E, Yalçinkaya F, Özkaya N, Akar N, Gökçe H. AAA hastalarında akut faz yanıtı ile tümör nekrozis faktör, interlekin-8 ve interlekin-6 düzeylerinin değerlendirilmesi. *Ank Üniv Tıp Fak Dergisi*. 2002;55:123-8.
- Perticone F, et al: Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191-6.
- Pras, E., Aksentijevich, I., Gruberg, L., Balow, J.E., Prosen, L., Dean, M., Richards, R.I., Pras, M., Kastner, D.L. (1992). Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Eng J Med*, 326:1509- 13.
- Rainer H. Böger, MD, Eyal S. Ron. L-Arginine Improves Vascular Function by Overcoming the Deleterious Effects of ADMA, a Novel Cardiovascular Risk Factor. *Alternative Medicine Review* 2005; 10(1):14-23.

- Rajkumar C, Cameron JD, Christophidis N, et al: Reduced systemic arterial compliance is associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:803-8.
- Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet* 1989;34(2):168-72
- Rojas A, Romay S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albuminderived advanced glycosylation end products. *Circ Res* 2000;86: E50–E54.
- Rosenberg Pm,Goldfinger SE. Clinical manifestationsand diagnosis of familial Mediterranean fever. www.uptodate.com
- Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu 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 Aug;156(8):619-23.
- Saatçi, Ü., Özen, S., Özdemir, S., Bakkaloğlu, A., Beşbaş, N., Topaloğlu, R., Arslan, Ş.,Familial Mediterranean fever in children:report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997;156:619-23.
- Safar ME,Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arteriel stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-9.
- Sari I, Arican O, Can G, Akdeniz B, Akar S, Birlik M, et al. Assessment of aortic stiffness and ventricular functions in familial Mediterranean fever. *AnadoluKardiyol Derg* 2008;8:271–8.
- Schachinger V, Britten MB, Zeiher Am: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
- Schaner PE, Gumucio DL.Familial Mediterranean fever in the post-genomic era: how an ancient disease is providing new insights into inflammatory pathways. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:67-76.
- Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler* 2000;48;Rep 2: 430–6.
- Schmitt M, et al: Basal NO locally modulateshuman iliac artery functionin vivo. *Hypertension* 2005;46:227-31.
- Sherer Y, Zinger H, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2010;43(1):98–102.
- Siegal S.Benign paroxymal peritonitis. *Ann Intern Med*.1945;22:1-21.
- Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967 Aug;43(2):227 -53.

- Sohar E, Heller J, Heller H. Genetics of familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med.* 1961;107:529-38
- Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation* 2002; 105:2107-11.
- Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıklar. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001; 29: 181-90.
- Suwaidi JA, et al: Long term follow up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001;38: 274 –79.
- Tang L, Mamotte CD, Van Bockxmeer FM, Taylor RR. The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis* 1998;136:169-73.
- Tavil Y, Ozturk MA, Ureten K, Fien N, Kaya MG, Cemri M, et al. Assessment of aortic wall stiffness in patients with Familial Mediterranean Fever. *Joint Bone Spine* 2008;75:280-5
- Terekeci HM, Oktenli C, Ozgurtas T, Nalbant S, Top C, Celik S et al (2008) Increased asymmetric dimethylarginine levels in young men with familial Mediterranean fever (FMF): is it early evidence of interaction between inflammation and endothelial dysfunction in FMF? *J Rheumatol* 35(10):2024–9
- Terekeci HM, Ulusoy R, Kucukarslan NM, Nalbant S, Öktenli Ç. Familial Mediterranean fever attacks do not alter functional and morphologic tissue Doppler echocardiographic parameters. *Rheumatol Int* 2008;28:1239–43.
- The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25-31
- The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797-807.
- Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:6369-73.
- Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utaş C, Bozfakıoğlu S, Ataman R, Akpolat T, Ok E, Sen S, Dusunsel R, Evrenkaya R, Akoglu E. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Nov;17(11):2003-5.
- Tunca M, Kırkalı G, Soytürk, Akar S, Pepys M, Hawkins P. Acute phase response and evolution of Familial Mediterranean Fever. *Lancet (Research letters)* 1999;353:1415
- Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever in Turkey. Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine* 2005;84:1-11

- Uyarel H, Karabulut A, Ökmen Ö, Çam N. Familial Mediterranean fever and acute anterior myocardial infarction in a young patient. *Anadol J Cardiol.* 6:272- 4, 2006.
- Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J, Krumholz H. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 2001;88: 980–6.
- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 Suppl 12:S60-2
- Verzyl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, Bijlsma JW, Lafeber FP, Baynes JW, TeKoppele JM. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 2000;275:39027–31.
- Visser, M.; Vermeulen, M.A.; Richir, M.C.; Teerlink, T.; Houdijk, A.P.; Kostense, P.J.; Wisselink, W.; de Mol, B.A.; van Leeuwen, P.A.; Oudemans-van Straaten, H.M. Imbalance of arginine and asymmetric dimethylarginine is associated with markers of circulatory failure, organ failure and mortality in shock patients. *Br. J. Nutr.* 2012, 107, 1458–65.
- Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Yan SF, Stern DM, Schmidt AM. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: Insight into the Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:228–37.
- Wilkinson IB, Cockcroft JR, Webb DJ. Pulse wave analysis and arterial stiffness. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32 Suppl 3:S33-7
- Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, Webb DJ. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens.* 1998 Dec;16(12 Pt 2):2079-84
- Wilkinson IB, Webb DJ, Cockcroft JR. Aortic pulse-wave velocity. *Lancet.* 1999 Dec 4;354(9194):1996-7
- Wilkinson IB, et al: Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002;105:213-7.
- Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 2566 –72.
- Yasmin MC, Wallace S, Mackenzie IS, et al: C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969-74.
- Yildiz M, Masatlioglu S, Seymen P, Aytac E, Sahin B, Seymen HO. The carotid-femoral (aortic) pulse wave velocity as a marker of arterial stiffness in familial Mediterranean fever. *Can J Cardiol.* 2006 Nov;22(13):1127-31

- Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozguc M. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet.* 2001 Jul;9(7):553-5.
- Yilmaz MI, Demirkaya E, Acikel C, Saldir M, Akar S, Cayci T, Saglam M, Unal HU, Gok M, Polat A, Cetinkaya H, Eyileten T, Sari S, Yildirim AO, Sonmez A, Oguz Y, Vural A, Ozen S, Carrero JJ. Endothelial function in patients with familial Mediterranean fever-related amyloidosis and association with cardiovascular events. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Nov;53(11):2002-8.
- Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1986 Apr 17;314(16):1001-5.
- Zemer, D., Revach, M., Pras, M. et al. (1974). A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 291:932– 44.

8. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Akut Atakta ve Atak Sonrasında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Transtorasik
Ekokardiyografi ve 24 Saatlik Holter Bulguları ile Hastalık Aktivitesi, ADMA ve
Homosistein Arasındaki İlişki

Dr. Fatih ŞAHİN
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ/KONYA 2015

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş, peritonit, plörit ve sinovit atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. Ateş ataklarına genellikle sistemik veya lokalize inflamasyon bulguları eşlik eder. Sistemik ve lokalize inflamasyon sonucunda ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu gelişmektedir. Son zamanda yapılan çalışmalarda Asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve homosisteinin endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler riski belirlemede hassas bir marker olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber günümüzde endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler riski belirlemede önemli yere sahip olan transtorasik ekokardiyografi ve 24 saat holter non-invaziv metod olarak çalışılmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız, aterosklerozu değerlendirmek için AAA hastalarında atak ve atak sonrasında transtorasik ekokardiyografi ve 24 saatlik holter bulguları ile kardiyak tutulumu değerlendirip, bu tutulumda risk faktörleri olarak bilinen hastalık aktivitesi, ADMA ve homosistein arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Çalışmaya daha önceden AAA tanısı almış 36 hasta ve hasta grubuyla benzer özelliklere sahip 36 sağlıklı kontrol hastası dahil edilmiştir. Çalışmamızda ADMA ve homosistein düzeyi hem atak, hemde atak sonrası dönemde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ADMA düzeyi atak dönemde atak sonrası döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Bununla beraber arjinin/ADMA oranı atak döneminde kontrol grubuna göre düşük tespit edildi. ($p=0,001$). Yine atak sonrası dönemde kontrol grubuna göre arjinin/ADMA oranını düşük saptandı ($p=0,001$).

Sonuç olarak düşük arjinin / ADMA oranı AAA hastalarında ateroskleroz riski için daha iyi bir gösterge olabilir.

Anahtar Kelimeler: AAA; ADMA; Homosistein; Transtorasik ekokardiyografi; 24 saatlik holter

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY

SELÇUK UNIVERSITY

MEDICAL FACULTY

The Relation Between Findings In Transthorasic Ecocardiography, 24 Hours Holter, Disease Acitivity, ADMA and homocysteine, after the Acute Attack and Attack in Patients with Familial Mediterranean Fever

MD. Fatih ŞAHİN

Department of Internal Medicine

Speciality İn Medicine Thesis/KONYA 2015

Familial Mediterranean Fever (FMF), is an autosomal recessive autoinflammatory disease resulted from mutations of MEFV gene. Clinical feature of FMF is repeatedly attacks of fever peritonitis, pleuritis and synovitis. Generally, systemic or localized inflammatory manifestations accompany with fever attacks. As the result of systemic and localize inflammation, atherosclerosis and endotel dysfunction develop. In recent studies, in terms of cardiovascular risk asymmetric dimethylarginine (ADMA) and homocysteine, endothelial dysfunction are considered to be a sensitive marker. However in current studies, transthoracicechocardiography which has an important role on determination of cardiovascular risk and of endotel dysfunction and 24 hours holter method are studied.

The aim of this study, to evaluate atherosclerosis in patients with AAA attack and attack-free in the after of transthoracic echocardiography and 24-hour holter findings evaluate cardiac involvement, kept this is known as risk factors in disease activity, determining of the relationship between ADMA and homocysteine.

36 patients who were previously diagnosed as FMF and 36 healthy control subjects with similar features have been included in the study. In our study, the level of homocysteine and ADMA, attack and attack-free there was not a statistically significant difference compared to the control group. The level of ADMA during the attack there was not a statistically significant difference compared to the period after the attack. However, arginine /ADMA ratio during the attack have detected lower than the control group ($p=0,001$). Again, we detected compared to the control group in the period after the attack arginine/ADMA ratio is low ($p=0,001$).

As a result, low arginine / ADMA ratio may be a better indicator for the risk of atherosclerosis in patients with FMF

Keywords: FMF; ADMA; homocysteine; Transthorasic Echocardiography; 24 Hours Holter

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Fatihşahin

Doğum Tarihi ve Yeri: 28 / 01 / 1981- Adıyaman

Medeni Durumu: Evli

Adres: Sancakmahallesi, sıdkı sokak beyaz zambak sitesi, B4 blok, daire no:31 Selçuklu, Konya

Telefon: 0505 443 0232

E-mail: dr.fathsahn@hotmail.com

Mezun Oldugu Tıp Fakültesi: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Diller: İngilizce