

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS şEFLİĞİ**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ OLAN HASTALARDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ: ASİMETRİK DİMETİL
ARJİNİN VE ENDOCAN DÜZEYLERİNİN, KAROTİS İNTİMA MEDİA
KALINLIĞI VE ENDOTEL BAĞIMLI VAZODİLATASYON İLE İLİŞKİSİ**

**Veysel ÖZALPER
Tbp.Yzb.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nin
İç Hastalıkları Uzmanlığı için öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıőtır.

**TEZ DANIşMANI
Muammer KARA
Doç.Tbp.Alb.**

**İSTANBUL
2015**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi / Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Komutanlığına;**

“Ailesel Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Endotel Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi: Asimetrik Dimetil Arjinin ve Endocan Düzeylerinin, Karotis İntima Media Kalınlığı ve Endotel Bağımlı Vazodilatasyon ile İlişkisi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç.Tbp.Alb. Muammer KARA
(GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi)
 ye : Prof.Tbp.Kd.Alb. Cihan TOP
(GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi)
 ye : Prof.Dr. Yaşar KÜÇÜKARDALI
(Yeditepe  niversitesi)
 ye(Yedek) : Prof.Dr. Selim NALBANT
(Maltepe  niversitesi)
 ye (Yedek) : Prof.Tbp.Kd.Alb. Mehmet UZUN
(GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi)

ONAY:

Tbp.Yzb. Veysel ÖZALPER'in 26/06/2015 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Hayati BİLGİ 
Prof.Tbp.T ma.
GATA K. Bil. Yrd.
Askeri Tıp Fak. Dekanı ve
Eğitim Hastanesi Ba tabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servis Şefliği'nin emri ile belirlenmiştir.

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir iç hastalıkları uzmanı olarak yetişmem için değerli katkıları, konunun belirlenmesi ve çalışmanın yürütülmesindeki yardımlarından dolayı, tez danışmanım Doç.Tbp.Alb. Muammer KARA'ya sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca daha iyiye ulaşmam adına tüm bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, bilimsel altyapımın oluşmasında destek ve yardımlarından dolayı Prof.Tbp.Kd.Alb. M.Kürşat KAPTAN, Prof.Tbp.Kd.Alb. Yusuf YAZGAN ve Prof.Tbp.Kd.Alb. Cihan TOP'a, Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb. Emrullah SOLMAZGÜL, Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb. Yalçın ÖNEM, Doç.Dz.Tbp.Alb. Hakan TEREKECİ, Doç.Tbp.Kd.Alb. Arif YÖNEM, Doç. Hv. Tbp.Alb. Ferhat Deniz, Doç.Tbp.Alb. Bülent KARAGÖZ, Doç.Hv.Tbp.Alb. Oğuz BİLGİ, Doç.Tbp.Yb. Alpaslan ÖZGÜN, Yrd.Doç.Hv.Tbp.Bnb. Mustafa KAPLAN, Uzm.J.Tbp.Alb. Ramazan ARIKAN, Uzm.Tbp.Alb. Kemal ÖNCÜ, Uzm.J.Tbp.Bnb. Onur ÖZARI, Uzm.J.Tbp.Bnb. Alpaslan TANOĞLU'na ve Uzm.Tbp.Yzb. S.Ahmet AY'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın İstatistiksel incelemeleri konusunda yardımlarını esirgemeyen, Doç.Tbp.Bnb. Cengizhan AÇIKEL'e, radyolojik tetkiklerde mesai mefhumu gözetmeksizin destek olan değerli dostum Dz.Tbp.Ütğm. Coşkun ÖZTÜRKER'e, biyokimyasal analizlerin yorumlanmasını yapan Tbp.Yzb. Serdar HIRA'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim rotasyonlarım sırasında eğitimime olan katkılarından dolayı Prof.Tbp.Kd.Alb.Mehmet UZUN, Prof.J.Tbp.Kd.Alb. Hakan MUTLU, Prof.Tbp.Kd.Alb. Faruk ÇİFTÇİ, Doç.Hv.Tbp.Alb. Vedat TURHAN ve Doç.Tbp.Kd.Alb. Hakan ERDEM'e teşekkürlerimi arz ederim.

Birlikte çalıştığım uzmanlık öğrencisi meslektaşlarıma, tüm İç Hastalıkları personeline ve hastalarımın takip sürecinde güler yüzle destek olan Gastroenteroloji Kısmı personeline yakın ilgi, destek ve paylaşımları için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana sabırla destek olan sevgili eşim Merve'ye ve varlığıyla dünyamızı aydınlatan kızımız Zehra'ya sonsuz teşekkür ederim.

Tbp.Yzb. Veysel ÖZALPER

ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Endotel Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi: Asimetrik Dimetil Arjinin Ve Endokan Düzeylerinin, Karotis İntima Media Kalınlığı Ve Endotel Bağımlı Vazodilatasyon İle İlişkisi

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) hayat boyu devam eden ateş ve serozit ataklarıyla karakterize monogenik otoinflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalarda ataksız dönemde de devam eden subklinik bir inflamasyonun var olduğu kabul edilmektedir. Devam eden bu inflamasyon nedeniyle endotel disfonksiyonu (ED) gelişebileceği, bunun sonucunda da ateroskleroz gelişimi ile kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin artabileceği öne sürülmüştür. Ancak AAA olanlarda erken dönemde ED gelişimine dair yeterli veri yoktur. Biz bu çalışmada genç erişkin AAA tanılı hastalarda ED ve bunun endokan düzeyleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza daha önceden tanısı konulmuş 57 AAA hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 35 sağlıklı kontrol dahil edildi. AAA tanılı hastalarda ataksız dönemdeki endokan seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçümleri ise düşük bulundu ($p<0,001$). Asimetrik dimetil arginin (ADMA) seviyeleri hasta grupta yüksekti ancak bu fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Karotis intima media kalınlığı ölçümleri, hasta ve kontrol grubunda benzerdi ($p>0,05$).

Bu sonuçlar bize herhangi bir ek KVH riski olmayan AAA hastalarında genç erişkin dönemde de ED gelişebileceğini; ED'nun gösterilmesinde endokanın ADMA'dan daha iyi bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar sözcükler	: Ailesel Akdeniz Ateşi, Endotel disfonksiyonu, Endokan, Akım aracılı dilatasyon
Yazar adı	: Veysel ÖZALPER
Danışman	: Doç. Dr. Muammer KARA
Destekleyen Kurumlar	: GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Döner Sermaye Başkanlığı

ABSTRACT

Evaluation of Endothelial Dysfunction in Patients with Familial Mediterranean Fever: The Relationship Between the Levels of Asymmetric Dimethyl Arginine and Endocan with Carotid Intima Media Thickness and Endothelium-dependent Vasodilation

Familial Mediterranean Fever (FMF), a lifelong continuing disease, is a monogenic auto-inflammatory disease which is characterized by attacks of serositis and fever. It is suggested that there is an ongoing subclinical inflammation in these patients also in attack-free periods as well. Due to this ongoing inflammation, endothelial dysfunction (ED) may develop. Previously, ED has been suggested to increase the risk of the atherosclerosis and cardiovascular disease (CVD). However, there is not sufficient data whether those with FMF could develop ED in the early period of life. In this study, we aimed to investigate ED and its relation with endocan in young FMF patients.

Fifty-seven patients who were previously diagnosed with FMF and thirty-five age and sex-matched healthy controls were included in to our study. The endocan levels of the FMF patients during attack free period were significantly higher than the control group ($p < 0.001$). On the other hand, flow-mediated dilatation (FMD) measurements were significantly lower among FMF patients ($p < 0.001$). Asymmetric dimethyl arginine (ADMA) levels were higher in the patient group; however, this difference was not significant ($p > 0.05$). Carotid intima-media thickness values were similar among FMF patients and healthy controls ($p > 0.05$).

These results have suggested that ED may develop in the patients with FMF who have no additional CVD risk, even during young adulthood, and endocan may be a favorable biomarker at demonstration of ED than ADMA among FMF patients.

Keywords : Familial Mediterranean Fever, Endotel dysfunction, Endocan, Flow Mediated Dilatation

Author : Veysel ÖZALPER

Consellor : Assoc.Prof. Dr. Muammar KARA

Supporters : GATA Haydarpasa Training Hospital Revolving Fund Presidency

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
İNGİLİZCE ÖZET	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
I-GİRİŞ	1
II-GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi(AAA)	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Patogenez	6
2.1.4.1. MEFV Gen Mutasyonu	6
2.1.4.2. Genotip'in Fenotip Üzerine Etkisi	7
2.1.4.3. İmmünopatogenez	8
2.1.4.4. Pataogenezde Etkili Diğer Faktörler	11
2.1.5. Hastalığın kliniği	11
2.1.5.1. Ateş	12
2.1.5.2. Abdominal Ataklar	12
2.1.5.3. Artiküler Ataklar	13
2.1.5.4. Plevral Ataklar	13
2.1.5.5. Perikardiyal Ataklar	13
2.1.5.6. Kas Ağrıları	13
2.1.5.7. Deri Lezyonları	14
2.1.5.8. Amiloidoz	14
2.1.5.9. Diğer Bulgular	14
2.1.6. Laboratuvar Testleri	15
2.1.7. Tanı	16

2.1.8. Ayırıcı Tanı	18
2.1.9. Tedavi	19
2.1.9.1. Kolşisin	19
2.1.9.2. Kortikosteroidler	20
2.1.9.3. İnterferon Alfa (IFN-A)	20
2.1.9.4. TNF Blokerleri (Thalidomide, Etanercept, Infliximab)	21
2.1.9.5. IL-1 İnhibitörleri	21
2.1.9.6. Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI)	22
2.1.9.7. Kemik İliği Transplantasyonu	22
2.1.10. AAA ve Subklinik İnflamasyon	22
2.1.11. AAA, Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz	23
2.2. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)	24
2.2.1. ADMA Metabolizması	25
2.2.2. ADMA ve Endotel Disfonksiyonu	25
2.2.3. ADMA'nın Kardiyovasküler Etkileri	26
2.3. Endokan	26
2.4. İntima Media Kalınlığı (IMT)	27
2.5. Akım Aracılı Dilatasyon (FMD)	28
III-GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Çalışma grubu seçimi	30
3.2. AAA Hastalarının Çalışmaya Dahil Olma ve Hariç Tutma Kriterleri	30
3.3. Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	31
3.4. Araştırmanın etik yönü	31
3.5. Ölçüm yapılması	31
3.6. Kullanılan Cihazlar	31
3.7. Biyokimyasal Ölçümler	32
3.8. FMD Ölçümü	32
3.9. Çalışma Tasarımı ve İstatistiksel Analiz	33
IV-BULGULAR	35
V-TARTIŞMA	39
VI-SONUÇ ve ÖNERİLER	44
VII-KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
AA	: Amiloid-A
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASC	: Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD
ADMA	: Asimetrik Dimetil Arginin
BH	: Behçet hastalığı
CRP	: C-reaktif protein
CARD	: Caspase recruitment domain
DIC	: Yaygın damar içi pıhtılaşması
DDAH	: Dimetilaminohidrolaz
DMARD	: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
ED	: Endotel Disfonksiyonu
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
ESM -1	: Endothelial Cell Specific Molecule -1
ET	: Endotelin
FCAS	: Familial cold autoinflammatory syndrome
FCU	: Familial Cold Urticaria
FDA	: Food and Drug Administration
FHF	: Ailesel İrlandalı Ateşi
FMD	: Flow Mediated Dilatation - Akım Aracılı Dilatasyon
FMF	: Familial Mediterranean Fever
FMF-TR	: Familial Mediterranean Fever-Türk Çalışma Grubu
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HIDS	: Hyperimmunoglobulin D syndrome
ICAM-1	: İntersellüler adezyon molekülü-1
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IMK	: İntima Media Kalınlığı
IV	: İntravenöz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı

KIMK	: Karotis İntima Media Kalınlığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
L-NMMA	: Monometil Arginin
LTB4	: Lökotrien B4
MEFV	: MEditerranean FeVer
MWS	: Muckle–Wells syndrome
NO	: Nitrik Oksit
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar
PAPA	: Piyojenik artrit, piyoderma gangrenosum ve akne sendromu
PDGF	: Platelet derived growth factor
PFAPA	: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome
PGE2	: Prostaglandin E2
PRMT-1	: Protein Arginin Metil Transferaz
RA	: Romatoid artrit
ROC	: Receiver operating characteristic
SAA	: Serum amiloid A
SAM	: S- Adenozil Metionin
sICAM	: Soluble intrasellüler adezyon molekülü
SDMA	: Simetrik Dimetilarginin
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	: Serotonin selektif geri alım inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi
TGF-β	: Transforming growth factor-beta
TH1	: T helper tip 1
TIMP1	: Doku metalloproteinaz inhibitörleri-1
TİT	: Tam idrar tahlili
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TRAPS	: TNF receptor-associated periodic syndrome
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VEGFR	: Vasküler endotelial büyüme faktör reseptör
WBC	: White Blood Cell
VDKH	: Vasküler Düz Kas Hücreleri

ŞEKİLLER

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1 AAA'nin nispeten daha sık görüldüğü ülkeler	5
Şekil 2.2 Pirin proteininin şematik gösterimi	6
Şekil 2.3 AAA patogenezinde IL-1 β aracılı yola	10
Şekil 3.1 Brakial Arter Çapının Bazal Ölçümü	33
Şekil 3.2 Brakial Arter Çapının İskemi Sonrası Ölçümü	33
Şekil 4.1 Hasta grup ADMA ROC eğrisi	37
Şekil 4.2 Hasta grup Endokan ROC eğrisi	38

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1 Türk AAA'lı hastaların demografik özellikleri	4
Tablo 2.2 MEFV mutasyonları ve bulundukları ekzonlar	7
Tablo 2.3 AAA ile ilgili sitokinler	9
Tablo 2.4 AAA ataklarının ayırıcı tanısına giren hastalıklar	18
Tablo 4.1 AAA ataksız dönem ve kontrol grubu bulgularının karşılaştırması	35
Tablo 4.2 Hastaların atak şekline göre dağılımları	36
Tablo 4.3 Gen analizi yapılan hastaların MEFV mutasyon sonuçları	36
Tablo 4.4 ADMA için belirlenen cut off değerleri	37
Tablo 4.5 Endokan için belirlenen cut off değerleri	38

1. GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) , tekrarlayan serozit ataklarıyla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Birbirinden farklı iki grup olan Uluslararası AAA konsorsiyumu ile Fransız AAA konsorsiyumu tarafından 1997 yılında bu hastalıktan sorumlu olan MEFV geni tanımlanmıştır. Bu tarihten itibaren AAA, “MEFV genindeki mutasyonlar sonucu organizmanın inflamasyona verdiği yanıtın bozulması” olarak tanımlanmıştır.

AAA hastalarında ataksız dönemde de devam eden subklinik bir inflamasyonun var olduğu kabul edilmektedir. Devam eden bu inflamasyon nedeniyle endotel disfonksiyonu (ED)’ nun oluşabileceği ve ateroskleroz gelişimi ile kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde artış olduğu öne sürülmektedir.

Güncel veriler karotis arter plaklarının varlığının karotis intima- media kalınlığına (KİMK) nazaran ateroskleroza öngörmede daha güvenilir olduğunu göstermektedir. Artmış KİMK ‘nın KVH riskiyle ilişkili olduğu kabul edilmektedir. AAA’nın hem KİMK artışına neden olduğu hem de olmadığına dair yayınlar mevcuttur.

Akım aracılı dilatasyon (FMD-Flow Mediated Dilatation) ilk olarak 1992 yılında tanımlanmıştır ve iskemiye endotel tarafından verilen yanıtın radyolojik olarak ölçülmesiyle elde edilir. FMD, ED’nun değerlendirmesinde non-invaziv bir tanı yöntemi olarak kabul görmektedir.

Endokan bir çok insan endotel hücre kültüründe üretilmesi nedeniyle endotele spesifik bir molekül olarak kabul edilmektedir. Bazı inflamatuvar sitokinler tarafından sentezi uyarılan bu molekülün inflamasyonla ilgili bir çok durumda da arttığı gösterilmiştir. Sağlıklı endoteldeki düşük üretimine karşın aktive olmuş endotelde üretiminin artması da ED için bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

KVH yönünden herhangi bir komorbiditesi olmayan AAA hastaları ile benzer özelliklere sahip kontrol grubunu karşılaştırdığımız bu çalışmada AAA hastalarında devam eden subklinik inflamasyon ve endotel disfonksiyonunu göstermeyi ve bunların endokan düzeyleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ailesel Akdeniz Ateşi

2.1.1 Tanım:

AAA seröz zarların inflamasyonu ve ateş ile seyreden, tekrarlayan ataklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1,2). Türk, Ermeni, Arap ve Sefardik Yahudiler’de sık görülürken, nadir de olsa diğer etnik grupları da etkileyebilir (3,4). “Benign tekrarlayan serozitis” ve “ailesel paroksismal poliserozitis” gibi isimlerle de anılan AAA, otoinflamatuvar bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (5). Otoinflamatuvar hastalıklar arasında, etyolojideki geni ilk tanımlanan hastalıktır ve kalıtsal otoinflamatuvar hastalıkların prototipi olarak kabul edilmektedir (6).

2.1.2 Tarihçe:

Hastalık ilk kez 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından, tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lokositozu olan 16 yaşındaki Yahudi bir kız çocuğunda “paroksismal bir hastalık” adıyla bildirilmiştir. İlk hasta serisi ise Yahudi bir allerjist olan ve aynı zamanda kendisi de hastalığın aynı belirtilerini taşıyan Siegal tarafından 1945 yılında “Benign Paroksismal Peritonitis” olarak bildirilmiştir (5).

Reiman (7) tarafından 1948 yılında “Periyodik Hastalık” tanımlaması yapılmış, 1951’ de Catton (8) ve Mamou (9) tarafından genetik geçişi ortaya konulmuş ve 1956’da amiloidozla ilişkisi gösterilmiştir. “Ailesel Akdeniz Ateşi” tanımı ilk kez Heller ve arkadaşları (10) tarafından 1955 yılında kullanılmıştır. Sohar ve arkadaşları (11) 1961 yılında hastalığın otozomal resesif kalıtım ile aktarıldığını göstermiştir. AAA hastalarının tedavisinde kolşisin kullanımı 1972 yılında Goldfinger (12)’in ve aynı dönemlerde Türkiye’den Özkan ve arkadaşlarının (13) yaptıkları çalışmalar ile kabul görmüştür. Hastalığın Türkler tarafından raporlanması ise 1946’ya dayanmaktadır (14).

Birbirinden farklı iki grup olan Uluslararası AAA konsorsiyumu ile Fransız AAA konsorsiyumu tarafından 1997 yılında bu hastalıktan sorumlu olan MEFV geni tanımlanmıştır. Bu tarihten itibaren AAA, “MEFV genindeki

mutasyonlar sonucu organizmanın inflamasyona verdiği yanıtın bozulması” olarak tanımlanmıştır (6).

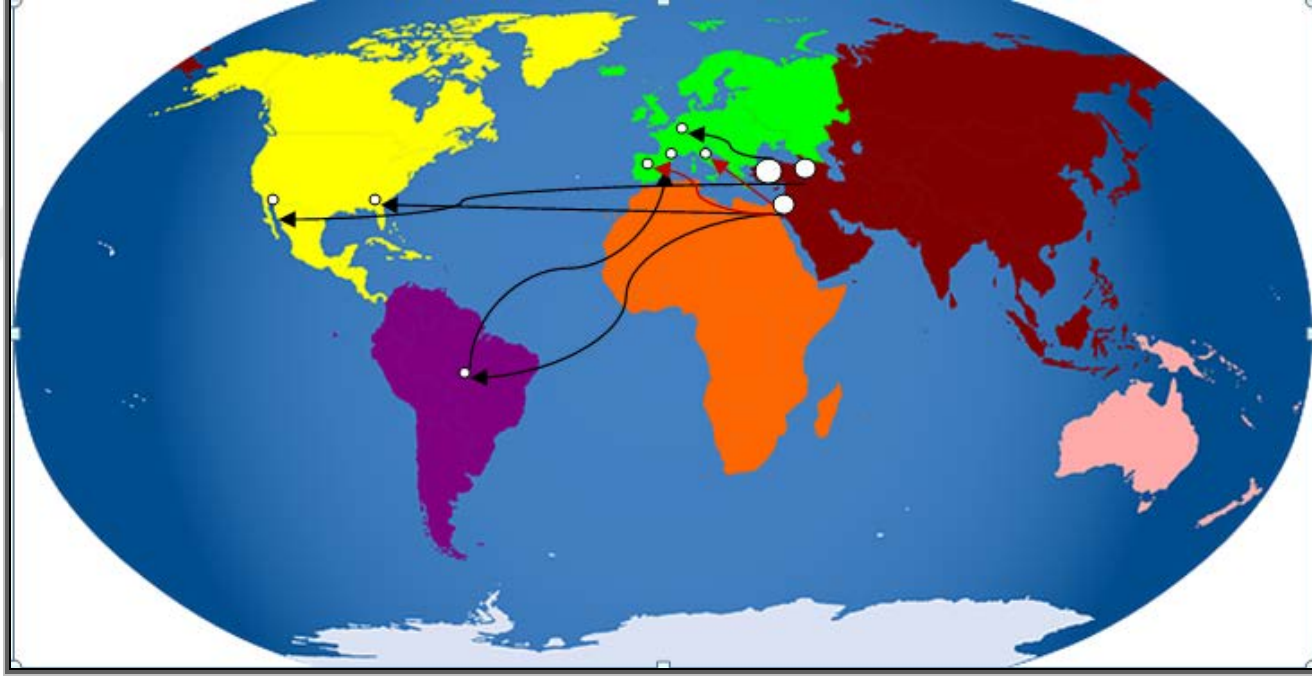
2.1.3 Epidemiyoloji:

AAA özellikle Akdeniz popülasyonundaki Dürzîler, Askenazi Yahudileri, Sephardik Yahudiler, Araplar, Ermeniler, Türkler gibi etnik gruplar ve diğer Akdeniz ülkelerinde daha sık görülmektedir (15). Günümüzde Amerika kıtasından Brezilya, uzakdoğudan Japonya gibi ülkelerin yanında Almanya, Fransa, Polonya, Slovakya ve Avusturya gibi Avrupa ülkelerinde de AAA hastaları bildirilmiştir (6,16-19). Şekil 2.1’de AAA’nın nispeten yaygın olduğu ülkeler gösterilmiştir.

Yahudilerin Akdeniz Bölgesi’nde yaşayan kesiminde prevalansı 1/256 ile 1/500 olarak bildirilmiştir (20), Türk popülasyonunda ise bu oran 1/1000’dir (21). Türkiye’den AAA çalışma grubu tarafından yapılan büyük bir çalışmada AAA vakalarının %70’nin İç Anadolu, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu kökenli olduğu saptanmıştır (16). Taşıyıcı sıklığı, Kuzey Afrika Yahudilerinde 1/5 ile 1/10, Askenazi Yahudilerinde 1/5, Ermenilerde ise 1/7’dir (20). Türk AAA çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada Türklerde taşıyıcı sıklığı 1/5 olarak tespit edilmiştir (16,22). Bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık olduğu belirtilse de (23), Türk AAA çalışma grubu hastalığın her iki cinsten de benzer oranlarda gözlemlendiğini belirtmiştir (16). 2005 yılında Türk AAA Çalışma Grubu tarafından saptanan Türk hastalarının demografik özellikleri Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. Türk AAA’lı hastaların demografik özellikleri (n=2838). Tunca M ve diğ. (16)’den uyarlanmıştır.

Ortalama yaş (Yaş Aralığı)	23 (2–87)
Erkek:Kadın oranı	1.2:1
Hastalık başladığında ortalama yaş	9.6 (±8.55)
Tanı anında ortalama yaş	16.4 (±11.57)
Tanıdaki ortalama gecikme	6.9 (±7.65)



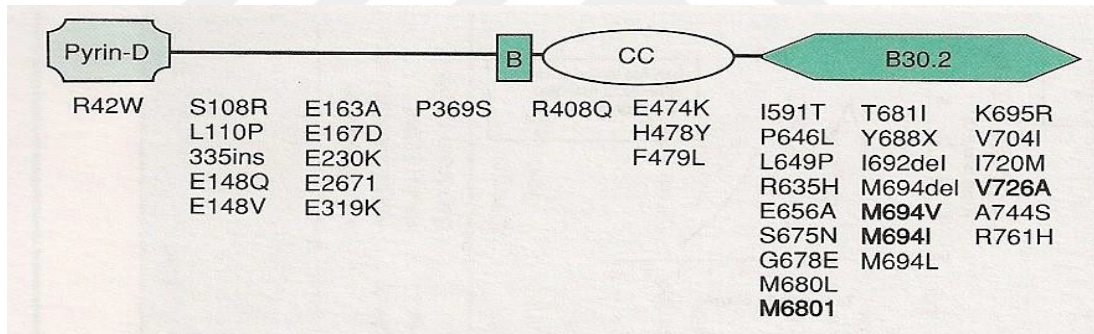
Şekil 2.1. AAA'nin nispeten daha sık görüldüğü ülkeleri gösteren dünya haritası. Dairesel şekil, bu ülkelerdeki AAA topluluğunun nisbi büyüklüğüdür. Oklar, hastalığın olası yayılma yollarını göstermektedir. Kırmızı oklar, eski dünyada MEFV mutasyonlarının göçünü göstermektedir. Siyah oklar ise yenedünyada hastalığın göçünü göstermektedir. Ben-Chetrit E ve ark.(24) 'ndan uyarlanmıştır.

2.1.4. Patogenez:

Temel olarak AAA hastalığına MEFV genindeki mutasyonlar neden olmaktadır. 1997 yılında bu genin bir ürünü olan pirinin tanımlanması önemli gelişmelere yol açmıştır. Şimdiye kadar pirin-inflamasyon ilişkisi, amiloidoz gelişimindeki risk faktörleri, genotip-fenotip ilişkisi ve patogenez ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır.

2.1.4.1. MEFV Gen Mutasyonu

Onaltıncı kromozomun kısa kolunda (16p) 13.3 bölgesinde 10 ekzonluk, 15 kb'lık, 3505 nukleotitten oluşan MEFV geni, 781 aminoasitten oluşan pirin veya marenostrin olarak bilinen bir proteini kodlar. Bu protein mikrotübüllerle birlikte olgun nötrofil ve monosit sitoplazmasından salgınır (6,25). Pirin bölgesi inflamasyonda yer alan birtakım proteinlerce paylaşılır (26). Pirin proteininin şematik gösterimi Şekil 2.2'de yer almaktadır.



Şekil 2.2. Pirin proteininin şematik gösterimi. Koyu puntoyla belirtilenler AAA'da bulunan yaygın anlamlı mutasyonlardır. Simon ve diğ. (26)'den alınmıştır.

MEFV geni üzerinde bugüne kadar 222 mutasyon tanımlanmıştır. Bunların yaklaşık % 99'u M694V (% 20-65), V726A (% 7-35), M680I, M694L, M694I ve E148Q mutasyonlarıdır. İlk üç mutasyon 10. eksonda bulunmaktadır ve en az 2500 yıl öncesinde ortak ataların olduğunu gösteren bir ata etkisi tespit edilmiştir (26). Mutasyonların çoğu 10, 2, 5, 3 ve 1. eksonlardadır (27).

Bu kadar fazla sayıda mutasyonun oluşu ve gen bölgesinin uzunluğundan dolayı toplumların mutasyon profillerinin belirlenmesi ihtiyacı doğmuştur. Bu profilin belirlenmemiş olduğu toplumlarda tüm gen dizininin taranması oldukça güçtür. Bundan dolayı gen analizleri toplumda sık gözlenen mutasyonların taranmasıyla sınırlandırılmıştır.

Türkiye’de en sık görülen mutasyonlar M694V, M680I, V726A ve E148Q’dır (24). Türk AAA hastalarında en sık görülen MEFV geni mutasyonlarının oranı; M694V için %51.55, M680I için %9.22, E148Q için %3.55, V726A için %2.88, M694I için %0.44 olarak belirlenmiş ve Türk toplumundaki AAA taşıyıcılığı %20 olarak rapor edilmiştir (22). Tablo 2.2 ‘ de MEFV gen mutasyonları ve bulundukları ekzonlar verilmiştir.

Tablo 2.2. MEFV mutasyonları ve bulundukları ekzonlar (28).

Ekzon 1	Ekzon 2	Ekzon 3	Ekzon 5	Ekzon 9	Ekzon 10	
R42W	E148Q	P369S	F479L	I591T	R653H	M694V
	E167D	R408Q			S675N	M694I
	E230K				M680L	V726A
	T267I				T681I	M680I(G/C)
	E148V				I692del	M680I(G/A)
	L110P				K695R	E656A
					M694del	A744S
					G678E	R761H
					Y688X	V704I

Not: Koyu puntolar en sık rastlanan 5 mutasyon çeşidini göstermektedir.

2.1.4.2 Genotip’in Fenotip Üzerine Etkisi

AAA hastalarında atakların sıklığı, şiddeti, süresi ve ateş cevabı gibi klinik özellikler açısından farklılıklar gözlenmektedir. Bu farklılıklar, araştırmacıları mutasyonların klinik üzerine olan etkilerini araştırmaya yöneltmiştir. Nitekim yapılan çalışmalarda mutasyonların klinik üzerine etkisi gösterilmiştir.

M694V homozigot olan hastalarda hastalık başlangıcının erken, atakların daha sık, amiloidoz gelişme ihtimalinin daha yüksek, artrit daha fazla ve erizipel benzeri eritemin daha sık olduğu gösterilmiştir (29). E148Q

ve V726A mutasyonlarının varlığında ise penetrans ve amiloid gelişme riskinin daha düşük olduğu kabul edilmektedir. Fakat bazı araştırmacılar V726A/M680I, M694I/M694I ve V726A/V726A gibi mutasyonların saptandığı hastalarda amiloidoz geliştiğini rapor etmişlerdir (30, 31). Türk polipülasyon üzerinde yapılan 2 büyük çalışmada ise homozigot M694V mutasyonu ile amiloidoz gelişmesi arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır (32, 33). Bundan dolayı AAA'li hastaların fenotipik özelliği yalnızca MEFV mutasyonu ile tanımlanmamalıdır. Tek yumurta ve çift yumurta ikizlerinin dâhil edildiği bir çalışmada çevresel faktörlerin ve modifiye edici genlerin fenotip üzerindeki rölatif katkısı ortaya konmuştur (27).

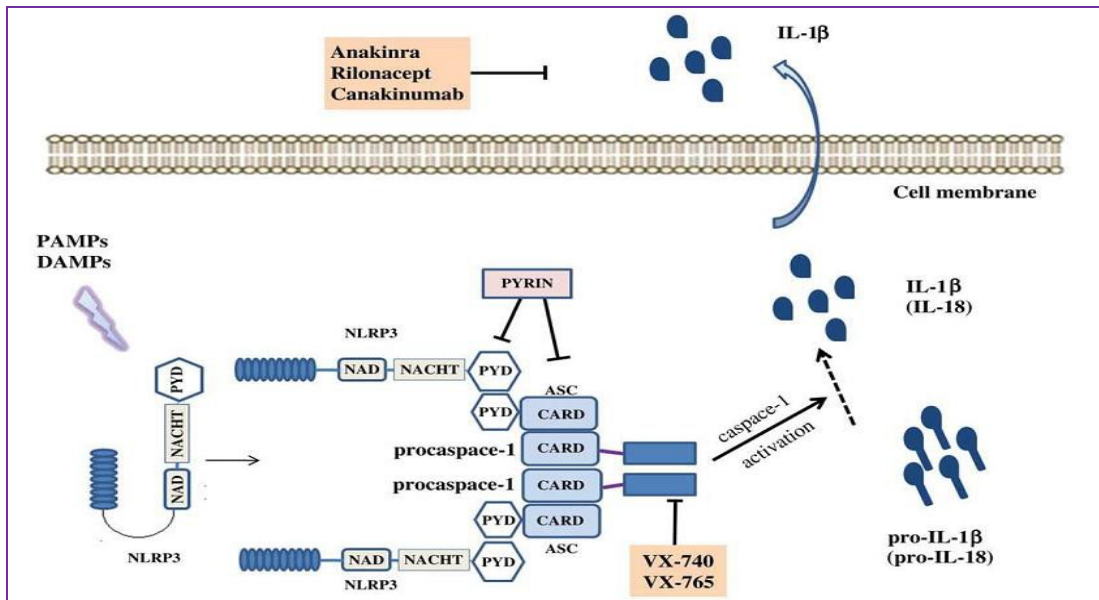
2.1.4.3 İmmünopatogeneze:

AAA patogenezinde bilinen moleküler mekanizma, mutasyon sonucu oluşan pirinin proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu baskılayamadığı yönündedir. AAA hastalarının atak dönemlerinde inflamasyonda görevli birçok sitokin arttığı gösterilmiştir. Tablo 2.3'de bazı sitokine ait temel özellikler ve AAA ile ilişkisi özetlenmiştir.

Tablo 2.3. AAA ile ilgili sitokinler. Ben-Zvi ve diğ. (34)' den uyarlanmıştır.

Sitokin	Fonksiyonu	AAA hastalık durumu ile Sitokin seviyesi ilişkisi
Proinflamatuvar		
IL-6	Akut faz proteinlerini artırır	Atak ve remisyonda artar, ataktaki Yüksek seviyeleri kolşisin tedavisi sonrası azalır
IL-8	Nötrofiller için kemoatraktan	Atak ve remisyonda artar (her iki fazda da seviyeleri benzer), kolşisin tedavisi sonrası azalır
IL-12	NK'ı aktive eder, fagositik aktivitelerini artırır	Atak ve remisyonda artar (her iki fazda da seviyeleri benzer)
IL-17	Nötrofillerin proliferasyon ve kemotaksisini artırır	Atak ve remisyonda artar (her iki fazda da seviyeleri benzer)
IL-18	IFN-γ'ı indükler, TH1 immün yanıtını artırır	Atak ve remisyonda artar (her iki fazda da seviyeleri benzer)
TNF	İnflamasyonun başlaması ve sürdürülmesiyle ilgili	Remisyonda artar, kolşisin tedavisi sonrası azalır; akut atakta PBMC'nin uyarılması sonrası üretimi azalır
IFN-γ	Lökositlerde MEFV gen ekspresyonunu indükler NK'ı, dendritik hücreleri ve nötrofilleri aktifleştirir; TH1 hücre yanıtı için esansiyeldir	Atak (daha fazla) ve remisyonda artar
MIF		Remisyonda artar
sICAM-1	Lökosit migrasyonuna aracılık eder	
LTB4	Nötrofiller için kemoatraktan	Üriner düzeyleri atak ve remisyonda artar (her iki fazda da seviyeleri benzer)
IL-1β	Ateş, CRP ve SAA'ı içeren akut faz yanıtını indükler, kemik iliğinde nötrofil gelişimini artırır. Lokal olarak nötrofillerin inflame dokuya alınmasını arttıran ICAM-1, VCAM-1, P-selektin ve E-selektin gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonlarını indükler. Direkt olarak nötrofillerin ve diğer lökosit popülasyonunun aktivasyonu ve TNF-α ve IL-6 gibi diğer inflamasyon aracılarının üretimini etkiler	Daha önceden atak ve remisyonda serum düzeyinin değişmediği bildirilse de yakın zamandaki çalışmalarda remisyonda serum seviyesinin yüksek olduğunu bildiren yayınlar vardır, hatta remisyon döneminde subklinik inflamasyonunun monitörizasyonunda kullanılması önerilmiştir
Antiinflamatuvar		
IL-10	Antiinflamatuvar etkili; TNF, IL-1 ve IL-6'yı inhibe eder	Atak ve remisyonda artar (her iki fazda da seviyeleri benzer)
VEGFR-1	Endotelial hücre hasarı ve inflamasyonun nonspesifik belirteci	Atak ve remisyonda artar (her iki fazda da seviyeleri benzer)
IFN, interferon; IL, interlökin; LTB4, lekötrien B4; MIF, makrofaj migrasyon inhibe edici faktör; NK, natural killer; PBMCs, periferik kan mononükleer hücreler; sICAM, soluble intrasellüler adezyon molekülü; TH1, T helper tip 1; TNF, tümör nekrozis faktör; VEGFR, vasküler endotelial büyüme faktör reseptör; VCAM-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1; ICAM-1, İntersellüler adezyon molekülü-1; CRP, C-reaktif protein; SAA, serum amiloid A.		

Pirin kaspaz-1'in proteolitik aktivasyonunu inhibe etmesiyle, pro-interlökin 1 β (IL-1 β)'nin aktif forma dönüşümünü engellediği ileri sürülmüştür. Bu mekanizmada pirin ASC (Apoptosis-associated speck like protein containing) proteinine bağlanmak için kaspaz-1 ile yarışır. ASC kaspazı aktive eden bir moleküldür, ayrıca nötrofil inflamasyonu ve apoptozis ile ilişkilidir. ASC üretiminin inflamasyonlu dokuda arttığı çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. Sitokinleri aktif forma dönüştüren enzimatik sistemler olarak tanımlanan inflamazomlar ASC ile bir araya getirilir. Bu makromolekül proinflamatuvar sitokinlerin varlığında pro-kaspaz-1'i (ICE, IL-1 β converting enzyme) aktive eder. Kaspaz-1 pro-IL-1 β 'nin bir kısmını yıkarak ateş ve inflamasyon aracısı olan aktif forma dönüştürür. Pirin ASC'ye bağlanarak, prokaspaz-1'in aktif hale geçmesini ve IL-1 β salınımını engeller. Mutasyon sonucu üretilen pirin ise ASC'ye bağlanamayacağından inflamasyonu engelleyemez (35). AAA'lı hastalarda IL-1 β 'nin bu rolünün anlaşılması üzerine özellikle kolşisine dirençli hastalarda anakinra (IL-1 reseptörü nonspesifik antikoru) ve canakinumab (IL-1 β reseptörü spesifik antikoru) tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir (36, 37). Şekil 2.3'de AAA patogenezinde IL-1 β aracılı yolağa ait şematik gösterim sunulmuştur.



Şekil 2.3. AAA patogenezinde IL-1 β aracılı yolağ. Mitroulis ve diğ. (36)'den alınmıştır.

İnaktif dönemdeki AAA hastaları arasında kolşisin kullanmayanlar ile sağlıklı kontrol gruplarında sitokinlerin bazal düzeylerini ve kolşisinin bu düzeyler üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada, inflamasyonun ataklar arası dönemde de devam ettiği gösterilmiştir (38).

2.1.4.4 Patogeneizde Etkili Diğer Faktörler

AAA ataklarını başlatan, atakların sıklığı ve şiddetini belirleyen nedenler tam olarak açıklanamamıştır. Bir çalışmada duygusal ve fiziksel stres, diyet alışkanlıkları ve enfeksiyonların atak gelişimini tetiklediği belirtilmiştir (21). Coğrafi bölge farklılıkları da hastalığın klinik seyrini etkiliyor olabilir. Örneğin Amerika'da yaşayan Ermeni kökenli AAA'lı hastalarda, Ermenistan'da yaşayanlarla kıyaslandığında çok daha düşük oranda amiloidoz geliştiği ve hastalığın daha hafif seyrettiği gösterilmiştir (39). Başka bir çalışmada da amiloidoz gelişimi açısından yaşanan ülkenin, MEFV genotipinden daha önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (40).

Yapılan bazı çalışmalarda AAA fenotipini düzenleyen genetik olmayan faktörler arasında emosyonel stresler, soğuk maruziyeti, menstrüel periyod ve hamilelik gibi durumlarında rol oynayabileceği belirtilmiştir (20, 41).

AAA Otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalık olmasına karşın erkek hastaların sayısının fazla olması ve kadın hastalarda mensturasyon döneminde atak sıklığında artış gözlenmesi, hastalık fenotipi üzerine seks hormonlarının da etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu görüşü destekleyen bir çalışmada östrojenlerin fizyolojik şartlarda kolşisin benzeri etki gösterdiği öne sürülmüştür (42).

2.1.5 Hastalığın Kliniği

Tekrarlayan ateşli ataklarla karakterize olan AAA, ileri aşamalarda amiloidoza bağlı böbrek yetmezliğinin gelişebildiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AAA hastalarında belirtilerin başlangıç yaşı farklılıklar göstermekle birlikte olguların %60'ında 10 yaşından önce, %80-90'ında ise 20 yaşından önce ortaya çıkar. Nadiren atakların başlaması 40 yaşından sonrayı bulabilir (43).

Hastalığın temel bulgusu periton, plevra ve sinovyum gibi seröz zarların akut inflamasyonu sonucu ortaya çıkan ateş ve serozit bulgularıdır. Deri, perikart ve tunika vajinalisin tutulumu daha nadirdir (16, 20). Fenotip I olarak bilinen bu grupta, atak epizotları arasındaki sürelerin düzensiz oluşu tipiktir. Atakların sıklığı genellikle haftada bir ile 3-4 ayda bir arasında değişir. Nadiren ataklar 1-2 yıl arayla da görülebilir (36). Hep aynı klinik bulgu ile atak geçirilebilirken, bazı ataklarda farklı klinik bulgular da ön plana çıkabilir. AAA atakları ani başlar ve 6-96 saat arasında devam edip spontan geriler (20). Ataklar arası dönem tamamen asemptomatiktir ve bu dönemde hastaların genel durumu sıklıkla normaldir. Çocuklarda bazen yorgunluk ve baş ağrısı görülebilir. Tekrarlayan oral aftlar ve yorgunluk hissi gibi nadir semptomlar atak dışı dönemlerde de oluşabilir.

2.1.5.1. Ateş

AAA hastalığında en sık görülen bulgu ateştir. Hastaların % 2'sinde ise tek klinik bulgu ateştir. Hastaların büyük çoğunluğunda ateş atak sırasında 38,5 ile 40 dereceye kadar çıkar. Kolşisin tedavisi ile atak sırasında ateş görülmeyebilir (44).

2.1.5.2. Abdominal Ataklar

Hastaların tanı koydurucu bulgusu tekrarlayan karın ağrısıdır ve yaklaşık %90 oranında görülür. Ağrı başlangıçta belirli bir bölgeye lokalize olsa bile kısa sürede tüm batını etkiler. Karın muayenede hassas olup, irritasyon bulguları eşlik eder. 1-3 gün içinde kendiliğinden düzelir. Atak sırasında genellikle kabızlık görülürken, atak bitimine yakın hastaların yaklaşık %30'unda ishal görülebilir. Atakların altı saatten kısa, 5 günden uzun sürmesi durumunda karın ağrısı yapabilecek diğer ön tanılar gözden geçirilmelidir. AAA'nin karın ağrısı sıklıkla akut apandisit ile karışır. Türk AAA çalışma grubunun yapmış olduğu çalışmada hastalarının %19'una apandektomi yapıldığı gösterilmiştir (16). Elektif apandektomi, acil operasyon gereksinimini ve yanlış tanı riskini önleyebilmesine rağmen genellikle klinisyenler tarafından önerilmez (20, 45).

2.1.5.3. Artiküler Ataklar

Hastalığın ikinci en sık görülen semptomu artiküler ataklardır ve olguların %50- 70'inde vardır. Hastaların üçte birinde ilk bulgu, bazı olgularda ise tek bulgu artrit olabilir (46). Olguların %75'inde alt ekstremitelerde ve monoartit şeklindedir. Genellikle diz ve ayak bileğini, daha az sıklıkta omuz dirsek ve el bileği gibi bölgeleri tutar ve 24-48 saat içerisinde kaybolur. Oldukça ağrılıdır, eklem hareketlerini kısıtlayabilir, kızarıklık ve ısı artışı gözlenebilir. Ataklar hafif travmalardan ve yoğun efor sarf edilen yürüyüşlerden sonra ortaya çıkabilir. Eklem sıvısı steril ve nötrofilden zengindir (47). Özellikle ilk atakta septik artrit ve osteomyelit ekarte edilmelidir (45). Çoğunlukla kronikleşmeden ve sekel bırakmadan iyileşir. Yetişkinlerin %5'inde ise diz ve kalça eklemine ilgilendiren uzamış ve kalıcı eklem hasarına yol açabilen artrit atakları olabilir (48,49).

2.1.5.4. Plevral Ataklar

AAA hastalarında göğüs ağrısı sıklığı % 25-80 olarak bildirilmektedir. Ağrı sıklıkla tek taraflıdır ve solunumu güçleştirir. Hastaların %5'inde AAA'nin ilk semptomu olabilir. Atak esnasında plevral sıvı gelişebilir ve atak bitimi ile hızlı bir şekilde rezorbe olur (50).

2.1.5.5. Perikardiyal Ataklar

AAA hastalarında görülme sıklığı % 0,5-1 oranındadır. Seyrek olarak bildirilen vakalarda tekrarlayan perikardit ataklarının AAA'nin tek semptomu olabileceği görülmüştür. Nadiren uzun perikardit atağı, perikardiyal tamponad ve konstriktif perikardit gelişimine neden olabilir (51).

2.1.5.6. Kas Ağrıları

Sıklıkla bilateral baldır ve kalçalarda gelişen kas ağrısı, AAA'nde %30-40 sıklıkla görülebilen bir bulgudur. Uzun süren febril myalji, dayanılmaz kas ağrısı ve kas duyarlılığı ile başvuran hastalar tedavi edilmez ise şikâyetler 6 hafta devam edebilir. Semptomların düzelmesi için yüksek doz prednisolona ihtiyaç olabilir (20).

2.1.5.7. Deri Lezyonları

Erizipel benzeri eritem hastalığının deri bulgusudur. Yetişkinlerde diz ve ayakların üzerinde ya da dirseklerde daha sık gözlenir (47). Yaklaşık 10 cm çapında ödemli, ağrılı kızarıklık şeklinde olup sıklıkla 24-48 saat içinde kendiliğinden geçer. Uzun süren yolculuklar sonrası görülmesi tipiktir. Histolojik incelemelerde bu lezyonlarda vaskülitin eşlik etmediği bir ödem görülmüştür (52).

2.1.5.8. Amiloidoz

AAA hastalarında en korkulan komplikasyon amiloidozdur. Tedavi edilmeyen AAA hastalarında sekonder tip amiloid A (AA) oluşur. Sıklıkla ağır bir proteinüri ile seyreder, nefrotik sendrom ve sonuçta kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanan bir tabloya neden olur. Sürrenal bezler, gastrointestinal sistem, karaciğer ve dalak diğer sık etkilenen organlardır. Amiloidoz prevalansı çeşitli etnik gruplarda farklılıklar gösterir. Türk populasyonunda yüksek oranda gösterilmiştir (%12,9). Amiloidozda kesin tanı biopsi ile konur (16).

2.1.5.9. Diğer Bulgular

Böbrek tutulumu en sık AA amiloidozuna bağlı olsa da mezengial proliferatif glomerülonefrit, fibriler glomerülonefrit, poliarteritis nodoza ve Henoch-Schönlein Purpurası gibi vaskülitlerin böbrek tutulumu amiloid dışı böbrek lezyonlarını oluşturmaktadır (53).

Splenomegali yaklaşık %30 AAA hastasında görülür. Genellikle de amiloidoz ile ilişkili değildir (20).

Serozitin görüldüğü diğer bir bölge tunika vaginalistir. AAA hastalarında nadiren de olsa orşit atakları görülebilmektedir. Orşit genellikle çocuklarda görülür ve testiküler nekroza ilerleme riski taşımaktadır. Yaşın ilerlemesi ile birlikte sıklığı azalır (54). Ülkemizde yapılan bir çalışmada çocukların % 1,5'inde akut orşit olduğu bildirilmiştir (55).

AAA olanlarda çok nadirde olsa psödotümör serebri, optik nörit, amiloid oftalmopleji, Polyarteritis Nodosa tipi vaskülitlerin ya da renal amiloidoza sekonder hiperkoagülabilitenin neden olduğu santral sinir sistemi

komplasyonları olabilmektedir (56). İlginç olan diğeri bir konuda, AAA'nde multipl skleroz görülebildiğı ve bunun rastlantısal veya bilinmeyen patofizyolojik bir mekanizmayla oluşabileceğidir (57).

Tedavi edilmemiş AAA hastalarında, özellikle de çoklu atağı olan ve/veya amiloidozu olanlarda, infertilite riski artmıştır. Kolşisin tedavisi bazen oligospermi/azospermiye neden olmasına karşın fertilitiyi etkilememektedir (53). Kolşisin fertilitate açısından güvenilir bir ilaçtır; hamilelikte ve emzirme döneminde kullanılabileceğı konusunda görüş birliğı vardır (58).

Kolşisin kullanımı öncesi dönemde görülebilen diğeri önemli komplasyonlar depresyon, opiat bağımlılığı, okul ve iş performans düşüklüğü idi. Subklinik kardiyak otonomik disfonksiyon ise amiloidozdan bağımsız olarak bazı hastalarda oluşabilmektedir (59).

2.1.6 Laboratuvar Testleri

AAA tanısında esas olan klinikte ancak tanı aşamasında laboratuvar tetkikleri de önemli yer tutmaktadır. Ayrıca şüpheli vakalarda MEFV gen mutasyonu fayda sağlamaktadır.

Ataklarda sıklıkla rastlanılan bulgular; sola kayma ile birlikte olan lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı ve akut faz yanıtındaki artıştır (c reaktif protein, serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4 vd.). Bu bulguların tamamının akut ataklar arasındaki dönemde normal olduğu bildirilse de subklinik inflamasyonun devam ettiğini bildiren çalışmalar da vardır. Serum amiloid A (SAA) subklinik inflamasyonu saptamada en iyi göstergelerden biridir (60). Periton ve plevral sıvı ise protein, fibrin ve lökositte zengin steril eksuda özelliğindedir.

Akut atak sırasında IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktör gibi inflamatuvar mediatörler artarken, interferon aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. AAA hastalarında çözünmüş interlökin-2 reseptör düzeyi, atak periyodunda ataklar arasındaki periyoda göre daha yüksektir. Ayrıca ataklar arası periyotta IL-10 düşer. Azalmış IL-10 seviyesi iki atak arasındaki periyotta sürekli bir subklinik immün aktivasyona yatkınlık meydana getirebilir (61). Proinflamasyon sitokinleri olan IL-17 ve IL-18 düzeyleri de AAA atakları sırasında artmaktadır

(62). Ataklar arası dönemde, subklinik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilebilecek akut faz reaktanlarının yükek oluşu da bildirilmiştir (34).

2.1.7 Tanı

AAA tanısı için kullanılabilecek özel bir test bulunmamaktadır. Bu nedenle klinik tanı ön plana çıkmış, değişik gruplar farklı isimlerle anılan tanı kriterleri belirlemişlerdir. AAA tanısında en sık Tell-Hashomer kriterleri kullanılmaktadır. Tell-Hashomer kriterleri majör ve minör olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır:

Tell-Hashomer majör AAA kriterleri:

- 1- Peritonit, sinovit veya plörit ile beraber tekrarlayan febril ataklar
- 2- Predispoze hastalık olmadan AA tip amiloidoz
- 3- Kolşisin tedavisine iyi cevap

Tell-Hashomer minör AAA kriterleri:

- 1- Tekrarlayan ateş atakları
- 2- Erizipel şeklinde eritem
- 3- Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Hastada 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriterin mevcut olması durumunda kesin tanı, 1 majör ve 1 minör kriterin bulunmasında ise muhtemel tanı koyulur ve hastanın kolşisine cevap verip vermemesine göre kesin tanıya gidilir. Hastaların bir kısmının kolşisine zayıf yanıt vermesi AAA tanısını dışlatmaz. Bununla birlikte tek başına kolşisine yanıt da major bir kriter sayılamaz. Çünkü gut veya Behçet hastaları da kolşisin tedavisinden fayda görürler. Bu nedenle Livneh ve arkadaşları, kolşisin cevabının minör bir bulgu olarak yer aldığı daha kapsamlı bir tanı kriteri seti oluşturmuşlardır (63).

Livneh ve ark.'nın önerdiği AAA tanı kriterleri majör kriterler, minör kriterler ve destekleyici kriterlerden meydana gelmektedir. Bu kriterlerin >%95 duyarlılık ve >%97 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Livneh ve ark.'nın majör AAA kriterleri;

- 1- Yaygın peritonit,
- 2- Plörit (tek taraflı) veya perikardit
- 3- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
- 4- Yalnız ateş (Rektal ısının olmaması)
- 5- İnkomplet abdominal ataklar

Burada 1, 2, 3 ve 4. kriterler tipik atakları tanımlar. Tipik ataklar her seferinde aynı karakterdedirler, atak süresi 12–72 saattir ve ateş 38 °C'den yüksektir. İnkomplet ataklar ise vücut ısısının 38 °C'nin altında olması, atak süresinin tipik atak süresinden daha uzun veya daha kısa olması, abdominal atak boyunca peritoneal bulguların bulunmaması, lokalize abdominal ağrıların bulunması ve spesifik eklemlerden başka eklemlerin tutulması şeklinde tanımlanır.

Livneh ve ark.'nın minör AAA kriterleri;

- 1- İnkomplet göğüs atakları
- 2- İnkomplet artrit atakları
- 3- Egzersizle bacak ağrısı
- 4- Kolşisine iyi cevap

Livneh ve ark.'nın destekleyici AAA kriterleri;

- 1- Ailede AAA öyküsü
- 2- Etnik köken
- 3- Atakların 20 yaşından önce başlaması
- 4- Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
- 5- Atakların kendiliğinden geçmesi
- 6- Ataklar arası semptom olmaması
- 7- Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
- 8- Gereksiz laparotomi veya apendektomi hikâyesi
- 9- Akraba evliliği

Livneh ve ark.'nın öne sürdüğü tanı kriterlerine göre; kesin tanı için 1 veya daha fazla majör kriter, en az 2 minör kriter veya 1 minör ve 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk dördü seçeneklerinden biri gerekmektedir (63).

Klinik tanı kesinse, genetik tanı ne olursa olsun, tanı değişmemekte ve tedaviye devam edilmektedir. Genetik tanı, klinik tanının şüpheli olduğu durumlarda önemlidir.

2.1.8 Ayırıcı Tanı

AAA'nın ayırıcı tanısında göz önüne alınması gereken bir çok hastalık bulunmaktadır. Bunların içinde öncelikle periyodik ateş sendromları olmak üzere AAA ile benzer semptomları olan diğer hastalıkları değerlendirmek gerekmektedir. AAA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıkların başlıcaları Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. AAA ataklarının ayırıcı tanısına giren hastalıklar. Livneh ve diğ. (64)'den uyarlanmıştır.

Ateşli Karın Ağrısı Atakları	Piyelonefrit
	İdrar Yolu Enfeksiyonu
	Pelvik İnflamatuar Hastalık
	Pankreatit
	Behçet Hastalığı
	İnflamatuar Barsak Hastalığı
	Hiperimmunoglobulinemi D
	Ailesel İrlandalı Ateşi (FHF)
Ateşsiz Karın Ağrısı Atakları	Kronik divertikülit/Apandisit
	Nefrolitiaz
	Kolelitiazis Peptik Ülser
	Ovülasyon veya Menstrüasyon
	Abdominal Epilepsi
	Orak Hücreli Anemi
Febril Ataklar	PFAPA
	HIDS
	Chron Hastalığı
	Allerjik Reaksiyon
	Siklik Nötropeni
	Lenfoma
	Malarya/Suni ateş
Plevral Ataklar	İnfeksiyöz plöröperikarditis
	Otoimmün Plöröperikarditis
	Tekrarlayan benign perikarditis
	Plöröpnömoni
Skrotal Ataklar	Testis Torsiyonu
	Epididimit, Orşit
	Behçet Hastalığı

2.1.9 Tedavi

AAA hastalarının tedavisi sadece akut atakları önlemekle kalmaz, ayrıca prognozu iyileştirmede de yararlıdır. Kolşisin başlıca tedavi seçeneğidir. Ateş, peritonit ve plevrit gibi hastalığın başlıca semptomatolojisini oluşturan durumlarda etkilidir. Ayrıca önemli bir sorun olan amiloidoz gelişimini de önlemektedir. Fertilité açısından güvenilirdir, hamilelik ve emzirme süresince de kullanılabilir. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Artrit ve miyaljide etkinliği düşüktür. Bu nedenle bu hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve steroidlerle ilave tedaviye ihtiyaç olabilir. Kolşisine direncin olduğu durumlarda kortikosteroidler, non-biyolojik ve biyolojik ajanlar “hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD)”, interferon alfa ve selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) kullanılabilir (58).

2.1.9.1. Kolşisin

Colchicum autumnale (çayır safranı, acı çiğdem) adıyla bilinen bitkinin soğanından elde edilen kolşisin, ilk olarak gut tedavisinde milattan sonra 6. yüzyılda kullanılmaya başlanmıştır. Sonrasında primer biliyer siroz, Behçet hastalığı, Sweet sendromu, skleroderma ve amiloidoz gibi giderek artan endikasyonlarda kullanılmaya devam edilmiştir. 1972’den sonra ise başlıca kullanıldığı yer AAA olmuştur.

Kolşisin AAA olanlarda ana tedavi ajanıdır. Atak sıklığını azalttığı ve şiddetini düşürdüğü, akut atağın süresini kısalttığı ve renal amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir. Çoğu erişkin AAA hastası en az 1 mg/gün dozunda kolşisin kullanmaktadır ve atakları kontrol altına alınamazsa 2 mg/gün’e kadar doz arttırılabilmektedir. Japonlarda 0,5 mg/gün kolşisinin yeterli olabildiği, olası genetik veya çevresel etmenlerin bunu sağladığı öne sürülmüştür. Tek seferde tek doz alınması önerilmektedir ancak ishal görülmesi halinde doz ikiye bölünerek kullanılabilir (58). Hastaların %5-10’uk bir kısmında genetik defekt nedeni ile mononükleer hücrelerde kolşisin yeterli konsantrasyona ulaşmaz. Bu hastalarda 2 mg/gün dozunda ki tedaviye yanıtı azdır. İlaç dozunun iki katına çıkarılması bu hasta grubunda tedaviye yanıtı artırabilir (65).

Oral tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, buna ek olarak haftalık intravenöz (İV) kolşisin verilmesi ile eklem atakları dışındaki atakların şiddeti ve sıklığında azalma gösterilmiştir. Parenteral kolşisin hastalar tarafından iyi tolere edilir ve güvenlidir ancak oral kolşisin tedavisinden daha toksik olduğu da akılda tutulmalıdır (20, 66). Kolşisin, akut artrit ataklarında gut atağındaki gibi etkili değildir. Genellikle atak sırasında NSAİİ, İV izotonik mayi, parasetamol ve dipiron gibi semptomatik tedavilere ihtiyaç duyulur (67).

Kolşisinin en sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Terapötik dozlarda rastlanan başlıca yan etkiler kramp tarzı karın ağrısı, artmış barsak peristaltizmi, ishal ve kusmadır. Nadir olarak da yaşlı ve eşlik eden böbrek yetmezliği olan hastalarda kemik iliği baskılanması ve nöromiyopatiye yol açabilmektedir (58). Doz aşımında ise dehidratasyon, şok, akut böbrek yetmezliği, alopesi, kemik iliği yetmezliği, hepatosellüler yetmezlik, yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC), epileptik nöbetler, koma ve ölümle ilişkili olabilen kolera benzeri bir sendrom görülebilmektedir (58). Yan etkiler genellikle doz bağımlıdır. Fakat standart dozlarda da toksisite görülebilmektedir (58).

2.1.9.2 Kortikosteroidler

Aslında bu grup ilaçların AAA tedavisinde bir rolü olmasa da, atakların birinci günü içinde yapılan 40 mg methylprednisolone infüzyonunun abdominal ağrı ve hassasiyeti azalttığı ancak CRP ve SAA seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir (68). Kolşisine dirençli durumlarda kullanılabileceği belirtilen bu ilaç grubunda çekince konusu yan etkilerdir. Steroid dozunu azaltarak yan etkileri azaltmak amacıyla, teorik olarak tedaviye azathioprine eklenebileceği belirtilmiştir (58).

2.1.9.3 İnterferon Alfa (IFN- α)

AAA'nin erken belirtileri ile birlikte IFN- α enjeksiyonu yapılmasının faydalı olduğu, inflamatuvar cevabı azalttığı, atak süresini kısalttığı ve şiddetini düşürdüğü bildirilmiştir (69, 70). Bu ilaçta en sık görülen yan etkiler, grip benzeri semptomlar, titreme ve yorgunluktur.

2.1.9.4 TNF Blokerleri (Thalidomide, Etanercept, Infliximab)

Ayda iki ve daha fazla atağı olan kolşisin tedavisi altındaki 5 hastada thalidomide ya da etanercept uygulanmış ve ortalama sekiz aylık takibin sonunda hastaların abdominal atak sayılarında azalma olduğu görülmüştür (71). Tedavi dozunda kolşisin kullanan ve diyare yakınması olan 35 yaşındaki bir hastaya üç yıl boyunca etanercept uygulaması ile AAA belirtilerinin kaybolduğu (72), yine kolşisin kullanan 15 yaşındaki bir hastada, prednisolone ve methotrexate tedavisine dirençli olan poliartrit nedeniyle etanercept uygulandığında dört haftada tam yanıt alındığı görülmüştür (73). Hastalara infliximab uygulaması ile AAA ilişkili rekürren artrit ataklarının, abdominal ağrının ve yüksek sedimentasyon hızının hızlı bir şekilde baskılandığı ve proteinüride kayda değer gerileme olduğu görülmüştür (74). Bu ajanların kullanımında karşılaşılan risk ise, tüberküloz başta olmak üzere çeşitli infeksiyonlarda artış olmasıdır. Daha nadir olarak da lökopeni, trombositopeni, hepatit B'de alevlenme, demiyalizan hastalıklar ve neoplastik hastalıklar gelişebilmektedir (75).

2.1.9.5 IL-1 İnhibitörleri

Proinflamatuvar sitokin olan IL-1 β 'nın AAA patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle özellikle kolşisin dirençli olgularda IL-1 β inhibitörleri bir tedavi opsiyonu olarak değerlendirilmektedir .

Anakinra(IL-1ra) IL-1 reseptör tip 1'e IL-1'nin bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe etmektedir. Kolşisin dirençli hastalarda anakinranın semptomlarda ve inflamasyonda hızlı ve sürekli düzelleme sağladığı bildirilmiştir (66, 76). Fakat maliyetinin yüksek olması dezavantajıdır.

Canakinumab (ACZ885) IL-1 β 'nın spesifik monoklonal antikordur ve uzun yarılanma ömrü nedeni ile 8 haftada bir subkutan uygulanır. AAA da canakinumab kullanılmasıyla atakların önleendiği gösterilmiştir. Bu etkisini hastalığın patogenezinde rolü olan inflamasyon regülasyonundaki bozulma üzerinden yaptığı gösterilmiştir. İlaç kolşisinle birlikte veya alternatif olarak kullanılabilir (36, 37).

Rilonacept (IL-1Trap) IL-1 α ve IL-1 β 'yı yüksek afinite ile bağlayarak nötröle eden bir moleküldür. FDA, "FCAS" (familial cold autoinflammatory

syndrome) ve “Muckle–Wells Syndrome” tedavilerinde onay vermiştir. Haftada bir subkutan olarak kullanılmaktadır. Anakinra ile kıyaslandığında yarılanma ömrü daha uzundur, daha iyi güvenilirlik profili vardır ve daha iyi tolere edilir (36).

2.1.9.6 Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI)

AAA hastalarında psikolojik stres atakların sıklığını arttırabilir. Depresyon ya da fibromiyaljisi olan kolşisine dirençli AAA hastalarında plazma ve trombosit serotonin seviyelerinin düşük olduğu saptanmış ve tedaviye SSRI eklenmesiyle atak sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir . Bir olgu da paroxetine kullanımıyla akut faz yanıtında belirgin iyileşme olduğu gözlenmiş ve remisyon sağlanmıştır. Buradan yola çıkarak serotoninin AAA patogenezinde rol oynayabileceği ve serotonin transport mekanizmasının düzeltilmesinin kolşisin direncini önleyebileceği öne sürülmüştür (58).

2.1.9.7 Kemik İliği Transplantasyonu

AAA’ya ek olarak konjenital diseritropoetik anemisi olan 7 yaşındaki bir kız çocuğunda allojenik kemik iliği transplantasyonu ile AAA’nde potansiyel kür sağlandığı gösterilmiştir (77). Fayda zarar durumu göz önüne alındığında komplikasyon ve mortalitesi yüksek olan kemik iliği transplantasyonu, AAA ile ilgilenen hekimlerin tedavi yaklaşımlarında yerini alamamıştır (20, 78).

2.1.10 AAA ve Subklinik İnflamasyon

AAA hastalığındaki inflamasyona dair günümüze kadar elde edilen ayrıntılı bilgiler, bu hastalığın atak sırasında gözlenen inflamasyondan daha fazlası olduğu yönündeki görüşleri kuvvetlendirmiştir. AAA tanısı olan hastaların çok büyük bir bölümü kronik immün aktivasyona sahiptir. Kronik normositik normokromik anemi, splenomegali, kemik yoğunluğunun azalması, fibrinojen ve eritrosit sedimentasyon hızında persistan artış ve çocuklarda gelişme geriliği gibi kronik inflamasyon belirtileri bu durumu yansıtmaktadır. Yapılan çalışmalarla inflamatuvar belirteç, protein ve sitokinlerin AAA hastalarında sağlıklı kontrollere göre ataksız dönemde de yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular AAA’nde sürekli devam eden inflamasyonun varlığını destekleyen kanıtlardır. AAA hastalarında

asemptomatik dönemde subklinik inflamasyon varlığı ve ataksız dönemde yüksek saptanan belirteçlerde kolşisin tedavisi ile azalma olduğu gösterilmiştir (34, 38, 78).

Subklinik inflamasyon üzerine odaklanan çalışmaların az olması, süregelen inflamasyonun oluşturacağı riskler konusunda bilgilerimizin sınırlı kalmasına neden olmaktadır. AAA hastalarında mevcut subklinik inflamasyonla çok kuvvetli kolerasyon gösteren iki etken hastaların genotipi ve kolşisin tedavisidir. Erkek cinsiyet, hastalığın başlama yaşı, akut atak sıklığı gibi durumlar potansiyel olarak AAA'nde kronik inflamasyona zemin oluşturmaktadır (34).

2.1.11 AAA, Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz

1999 yılında ortaya atılan teoriye göre metabolik, fiziksel ve enfeksiyöz nedenler sonucu gelişen ED, aterosklerozun başlangıcı olarak kabul edilmiştir. ED oluşmasıyla birlikte endotelden vazoaktif adezyon molekülleri, sitokin ve büyüme faktörleri ortama salınmaya başlar. Bunun sonucu olarak da makrofajlar endotele bağlanır, arter duvarına doğru hareket eder ve aterosklerotik plak oluşmasını başlatır (79).

Düşük oksidatif stres ve gevşek vasküler tonüsün devamlılığı amacıyla, endotel hücrelerinden çeşitli mediatörler (NO, PGI₂ ve endotelin gibi..) salgılanır (80). Endotel bunların dışında vasküler geçirgenliğin, trombosit ve lökosit adezyonu ve agregasyonunun ve trombozisinin düzenlenmesini sağlar. Bu gibi önemli regülasyon mekanizmalarının çeşitli uyarılardan etkilenmesiyle birlikte endotelde fenotipik değişiklikler oluşur ki bu duruma ED denilir. Bu patofizyolojik durumda adezyon moleküllerinin ekspresyonu, proinflammatuar ve protrombotik faktörlerin sentezinin artması ve oksidatif stresin yükselmesi söz konusudur. Bunların sonucunda, bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyonu da içine alan farklı fonksiyonel sonuçlar ortaya çıkar (81).

Kronik inflamasyon, koroner olayların akut döneminden kronik safhasına kadar olan dönemde önemli bir risk faktördür. Akut koroner sendromlarda inflammatuar belirteçler, özellikle de CRP yüksek saptanmış, bu

belirtecini ileride oluşabilecek iskemik olayların habercisi olduğu bildirilmiştir (82,83).

Romatizmal hastalıklardaki immün patogenezele ateroskleroz arasında benzerlikler mevcuttur. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve Behçet hastalığında saptanmış olan ED, KİMK'nın artmış olduğunun gösterilmesi, bu inflamatuvar hastalıklarda ateroskleroz sürecinin hızlanmış olduğunu gösteren kanıtlardır (84-86).

AAA olan hastalarda KVH riskinin araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar bu hastalarda olan kronik inflamasyon nedeniyle erken koroner arter hastalığı gelişimi için riskin arttığı ve febril ataklar esnasında bu hastaların akut koroner sendrom ile başvurabildiği (83), bu hastalarda endotel fonksiyonlarında bozukluk ve KİMK'nda artış olduğunu bildirmiştir (83, 87). Ben-Zvi ve ark. (34)' nın çalışmasında, AAA olan hastaların ataksız dönemlerinde subklinik inflamasyon ve KVH riskindeki artışı gösteren lipoprotein (a), homosistein ve CRP seviyeleri yüksek saptanmıştır. Başka bir çalışmada AAA hastalarında risk faktörleri aynı olan normal kişilere göre iskemik kalp hastalığı geliştirme oranının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (87). Buna karşın Langevitz ve ark. (82)'nin yaptığı çalışmada KVH riskinde anlamlı bir artış olmadığı saptanmış, bunun nedeninin hastaların kolşisin kullanması olabileceği öne sürülmüştür.

2.2 Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)

ADMA plazma, idrar ve dokularda bulunan arginine benzer bir aminoasittir (88). İlk olarak 1992 yılında insan plazma ve idrarında endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS)'ın endojen inhibitörü olarak varlığı tanımlanmıştır (89). Plazma ADMA düzeyleri hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hiperhomosisteinemi, endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, insülin direnci, Tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, preeklampsi, pulmoner hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, periferik arter hastalıkları, trombotik mikroanjyopati, kronik böbrek yetmezliği, erektil disfonksiyon, şizofreni, inme, yaşlanma ve alzheimer hastalığı gibi pek çok klinik durumda yüksek bulunmuştur (90-92).

2.2.1 ADMA Metabolizması

ADMA, vücutta 3 şekilde bulunan metilarginininden biridir. Diğer metilargininler simetrik dimetilarginin (SDMA) ve monometilarginin (L-NMMA)'dir. ADMA ve L-NMMA eNOS inhibitörüdür.

İnsanlarda plazma ADMA düzeyi, L-NMMA düzeyinden 10 kat fazladır. Bu iki molekülün sentezi için arginin rezidülerini metilleyen, protein arginin metiltransferaz tip I (PRMT-I) enzimi gereklidir. Bu enzim metil grubu vericisi olarak S-adenozil metiyonin (SAM) kullanılır. PRMT-I kalpte, düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde eksprese olur (93,94).

Vücutta ADMA'nın katabolizmasına ait üç temel yol vardır;

1. ADMA'nın dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi ile sitrülün ve dimetilaminlere dönüştürülmesi (>% 90).
2. ADMA'nın değişmeden böbreklerden atılması (~%5)
3. Dimetilarginin pirüvat aminotransferaz enzimi tarafından α -ketoasidlere dönüştürülmesi (<% 5)

Yıkımdaki temel yol olan DDAH enzimi böbrek, karaciğer, pankreas ve kan damarlarında üretilmektedir (95,96).

2.2.2 ADMA ve Endotel Disfonksiyonu

Endotel yapısı, fizyolojik vasküler tonüsün ve damar yapısının devamını sağlamada temel bir rol oynamaktadır. Bu yapının devamını sağlamadaki en önemli mediyatör olan nitrik oksit (NO), endotel hücrelerinden salınır (97). NO platelet agregasyonu, lökosit migrasyonu, hücresel adezyon ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe eder ve güçlü vazodilatatör etkiye sahiptir (98,99). Ayrıca, inflamatuvar ve sitotoksik süreçlerde rolü bulunan süperoksit radikallerin vasküler salınımını azaltır ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu inhibe eder. Kardiyovasküler sistem üzerine bu olumlu etkileri nedeniyle NO "endojen anti-aterojenik molekül" olarak da bilinir. ADMA, bu önemli molekülün sentezini selektif olarak inhibe eder ve NO'nin koruyucu etkilerinden vasküler sistemin faydalanmasını engelleyerek patofizyolojik etkilerini gösterir (100).

Yapılan bir çok çalışmada, artmış ADMA düzeyleri ile endotelial vazodilatatör disfonksiyon arasında ilişki ortaya konmuştur. Yüksek ADMA

düzeyleri endotel disfonksiyonu için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (92).

2.2.3 ADMA'nın Kardiyovasküler Etkileri

NOS inhibisyonu yapan ADMA, bu yolla NO düzeyini azaltarak endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar ve kan basıncını yükseltir. NOS inhibisyonu sonucu böbreklerde sodyum ekskresyonu azalır, vücutta sodyum tutulumu artar ve hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunur (101). Uzun süreli ADMA maruziyeti, aterogenezi artırır ve hedef organlarda hipertansif hasar oluşturur. Bunun devamı halinde, sol ventrikül hipertrofisi oluşabilir. ADMA, kalp hızını ve kardiyak outputu düşürür (102). ADMA düzeylerindeki küçük değişikliklerde bile vasküler NO üretiminde, vasküler tonusta ve sistemik vasküler dirençte anlamlı değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (91,103).

Miyazaki ve arkadaşları (104) tarafından 1999'da yapılan bir çalışmada klinik olarak sağlıklı 116 kişide, yüksek ADMA düzeyleri ile KİMK arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. 2001 yılında yayımlanan 150 kişi üzerinde yapılmış başka bir çalışmada da yüksek ADMA düzeylerinin, akut koroner hastalık riskini 3.9 kat arttırdığı gösterilmiştir (105). Kuvvetli nedensel ilişkiler henüz saptanamamış olmasına rağmen ADMA kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (92).

2.3. Endokan

İlk olarak 1996 yılında tanımlanan endokan ya da ESM-1 (*endothelial cell specific molecule 1*), 5. kromozomun uzun kolunun (5q11.2) proksimal kısmında yer alan esm adlı tek bir genin ürünüdür (106). 2001 yılında endokanın yapısı tek zincirli, 50 kDa ağırlığında dermatan sülfat proteoglikan olarak tanımlanmıştır. İlk olarak insan umbilikal ven endotelial hücre kültürlerinde tesbit edilen endokan daha sonra dermal mikrovasküler endotel hücreleri, koroner ve pulmoner arterler, yağ dokusu kapillerleri gibi birçok insan endotel hücre kültüründe üretilmiştir. Son yapılan çalışmalarda endotelial-mezenkimal oluşum sürecindeki arter duvar remodellinginde endokan sentezi gösterilmiştir. Septik şok, akciğer, böbrek ve kolon kanseri varlığında plazma endokan değerleri yükselmektedir.

Büyük oranda tümör endotelyal hücrelerine spesifik olduğu belirtilen endokan sentezi, TNF α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar moleküller tarafından artırılır(107). Ayrıca sepsis patogenezinde rol oynayan lipopolisakkarid (LPS) tarafından da sentezi uyarılır (108). Endokanın kan dolaşımında bulunması vasküler sağlamlığın göstergesi olarak kabul edilmiştir (109). 2008 yılında yayımlanan bir çalışmada, insan dermal lenfatik endotel hücrelerinde bulunan vasküler endotelyal growth faktör (VEGF)'ün endokan genlerini uyaran güçlü uyarıcı olduğu gösterilmiştir (110).

Vasküler inflamasyon aterosklerozun başlamasında ve progresyonunda kritik bir rol oynar. Menon ve ark. (111) aterosklerotik lezyon gelişimi süresince endokanın rolünü araştırmış ve yüksek yağlı diyetle beslenmiş farelerde apolipoprotein E'nin aterosklerotik plaklardaki endokan ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir. Endokanın sağlıklı endoteldeki düşük ekspresyonuna zıt olarak aktive olmuş endoteldeki üretimi anlamlı şekilde artmaktadır. Bu nedenle Menon ve ark., endokanın orta neointima tabakasında bulunan ve ED patogenezinde önemli rolü olan vasküler düz kas hücreleri (VDKH)'nin proliferasyon ve migrasyonunu arttırdığını ileri sürmüştür.

Yılmaz ve ark.(112) kronik böbrek yetmezliği nedeni ile takip edilen hastalarda yaptıkları bir çalışmada plazma endokan konsantrasyonlarının inflamasyon belirteçleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Ayrıca plazma endokan seviyelerinin kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler olaylar ve tüm ölüm nedenleriyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

2.4 Karotis İntima Media Kalınlığı

Bilindiği gibi arterler intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakalı bir yapıdan oluşur. Aterosklerozun ilk oluştuğu bölge olan intima tek sıralı entotelden ibarettir. Media ve adventisya tabakaları elastik ve kollajen lifleri içerirken, media tabakası ek olarak düz kas hücrelerini de içerir. KİMK endotel hücreleri, konnektif doku, düz kas hücreleri ve plak oluşumu için gerekli lipid yoğunluğundan oluşan intima media kompleksini gösterir (113).

KİMK ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar, intima media kalınlığı (İMK)'nın ise en geniş olduğu an yapılır. Sağlıklı bireyler için normal aralık İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilmektedir . İMK yaşla ilişkilidir, yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir (114). İMK ilk olarak 1986 yılında B-mod ultrasonografi ile ölçülmüştür (115). Bin dokuz yüz doksanlı yıllarda İMK ölçümü için karotis arter kullanılmaya başlanmıştır (116). Doksanlı yıllardan itibaren yapılan bir çok çalışmada KİMK ateroskleroza belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (117-119). Ultrasonografi ile KİMK ölçümünde intima ile media tabakaları birbirinden ayrılamaz. KİMK'nın artışı intima ve media tabakasının beraber kalınlaşması sonucunda ortaya çıkar. Primer olarak endotel fonksiyon bozukluğuyla oluşan ateroskleroz, öncelikle intima kalınlaşmasına neden olur. Medianın kalınlaşması ise daha sonra oluşur ve bundan düz kas hücrelerinin hipertrofisi sorumludur. (120, 121). 2000 yılında yapılan bir çalışmada da kronik inflamasyon ile KİMK arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmış ve karotid aterosklerozun mortalitenin bir prediktörü olabileceği bildirilmiştir (122). Rotterdam çalışmasında yaklaşık 2.7 yıllık takip edilen 55 yaş üzerindeki 8000 vakanın KİMK'nda 0.163 mm'lik bir artışın, miyokard infarktüsü (MI) görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa neden olduğu saptanmıştır (123).

2.5 Akım Aracılı Dilatasyon

Endotel fizyolojik olarak kendi tonusunu düzenlemek için lokal ortam değişikliklerine göre kan akım ve dağılımını ayarlar. Gerilme stresine damarların çoğu dilatasyon yanıtı verir. Bu duruma akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) adı verilir. Endotel hücre membranı “kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları” gibi iyon kanallarını içerir. Endoteldeki bu kanallar, gerilme stresi ile karşılaşınca açılır. Hücre içine kalsiyumun girişi artar. Kalsiyum, eNOS enzimini aktive eder ve nitrik oksid (NO) üretimini başlatır. NO, cGMP-bağımlı protein kinazı aktifleştirerek vazodilatasyona neden olur (124-126).

İlk olarak 1992 yılında Celermajer ve ark. brakial arterin ultrasonografik olarak akım ölçümünü yapmış ve bu yöntem ED'nun belirlenmesinde non-invaziv tanı yöntemi olarak kabul görmüştür (126). Tansiyon aleti manşonu,

brakial arterde akım uyarını meydana getirmek için dominant kol antekübital fossa yukarısına sarılır. Bazal olarak brakial arter çapı ölçülür. Daha sonra manşon sistolik değerin üstünde bir basınçla şişirilir ve kol iskemik kalacak şekilde 3–5 dakika boyunca arteriyel akım engellenir. İskemi sonucunda vazodilatasyon gelişir. Takiben vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) olur. Manşon basıncı indirildikten 60 saniye sonra tekrar brakial arter çapı ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak değerlendirilir (127).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu Seçimi

Şubat 2014 ve Mayıs 2015 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Servisi tarafından takip edilen, Tel Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı konmuş toplam 57 erkekten oluşan hasta grubu ile Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları Servislerine çeşitli nedenlerle başvurmuş, yapılan değerlendirme sonucu aktif veya kronik bir hastalığı olmadığı saptanmış, hasta grubu ile benzer karakteristikleri olan 35 sağlıklı erkek hastadan oluşan kontrol grubundan oluşturulmuştur.

3.2. AAA Hastalarının Çalışmaya Dahil Olma ve Hariç Tutma Kriterleri:

Tel Hashomer tanı kriterlerine göre AAA tanısı almış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. AAA atağı sırasındaki fizik muayene bulguları ve bakılan akut faz reaktanlarının yüksekliği ile AAA atağı doğrulandı (artmış ESH, artmış fibrinojen düzeyleri, hemogramda lökositoz saptanması). Yakınmalarının olmadığı dönemde, akut faz reaktanlarının da normal olması ile ataksız dönemde olduğu kabul edildi. Takip kanları atak geçiren hastalarda atağın son gününden itibaren en az 10 gün sonra alındı. Kanları alındıktan sonra 10 gün içinde atak geçirenler, kolşisin dışında herhangi bir ilaç kullanan hastalar ve aşağıda yazılan hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

1. Kardiyovasküler hastalığı bulunanlar (konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü, unstabil angina pectoris gibi...)
2. Hepatik ve renal yetmezliği olanlar
3. Kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlar
4. AAA dışı romatizmal hastalığı olanlar
5. Malignitesi olanlar
6. Tiroid hastalığı olanlar
7. Primer immün yetmezliği olanlar
8. İmmünsüpresif ilaç kullananlar
9. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon hastaları

10. Akut ya da kronik infeksiyonu olanlar
11. Kanama bozukluğu olan hastalar
12. Araştırma kriterlerini tamamen yerine getiremeyenler

3.3. Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilen AAA hastaları ile benzer karakteristikleri olan, serum endokan veya ADMA seviyesini etkileyebilecek akut ya da kronik bir hastalığı olmadığı fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile ortaya konmuş kişiler kontrol grubu olarak seçildi. Çalışmaya dahil edilen olguların tamamına bilgilendirme ve gönüllü rıza (olur) formu okutularak imzaları alındı. Takip protokolünü içeren hazırlamış olduğumuz hasta takip formu doldurulan hastalar bu protokol çerçevesinde izlendi.

3.4. Araştırmanın etik yönü

Çalışma için Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.05.2013 tarih ve 339 no'lu onayı alınmıştır. Hastalara araştırma amacıyla herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Biyokimyasal analizler rutin tetkikler için alınan kanlardan artan miktarda gerçekleştirilmiştir.

3.5. Ölçüm yapılması

Tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden 12 saatlik açlığı takiben, saat 08.00-11.00 arasında, 10 ml'lik düz tüp, 2ml'lik K3EDTA içeren vakumlu tüplere açlık kan örnekleri alındı. Kanlar alındıktan hemen sonra santrifüj edildi. Tüm hasta ve sağlıklı rutin tahlilleri için istenen serum örneklerinden artan kısımlar ayrıldı. Tam kan sayımı, ESH, fibrinojen, serum glukoz, serum LDL düzeyi, serum trigliserit ölçümleri aynı gün içinde çalışıldı. Serum Endokan ve serum ADMA ölçümleri için örnekler çalışma gününe kadar GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında - 80°C'de saklandı.

3.6. Kullanılan Cihazlar

Tam Kan Sayımı Cihazı: Abbott Cell-Dyn Sapphire

Sedimentasyon Cihazı: Vacuette Sed Rate Screener 100

Otoanalizör: Architech ci8200

Mikroplate yıkayıcı: BIOTEK ELx-50
Mikroplate okuyucu: BIOTEK ELx-800
Manyetik Karıştırıcı: Yellow line
Derin Dondurucu: Sanyo Ultra Low
Girdap Karıştırıcı: IKA MS minishaker
Soğutmalı santrifüj: Hettich Universal 320R, 34
Bidistile su cihazı: GFL 2102
Distile su sistemi: Millipore, Milli-RO, Milli-Q

3.7. Biyokimyasal Ölçümler

Eritrosit sedimentasyon hızı, Westergren çöktürme yöntemi ile Vacuette Sed Rate Screener 100 cihazında ölçüldü. Ölçülen ESH, mm/saat birim cinsinden ifade edildi.

Tam kan sayımı, flow sitometri yöntemi ile kendi kitleri kullanılarak Cell-Dyn Sapphire cihazında ölçüldü.

Serum glukoz, serum LDL-C, fibrinojen ve serum trigliserid düzeyleri GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya Laboratuarında üretilen kitler ile Architech ci8200 otoanalizöründe ölçülmüştür. Serum glukoz, LDL-C, fibrinojen ve serum trigliserid değeri mg/dL birim cinsinden ifade edildi.

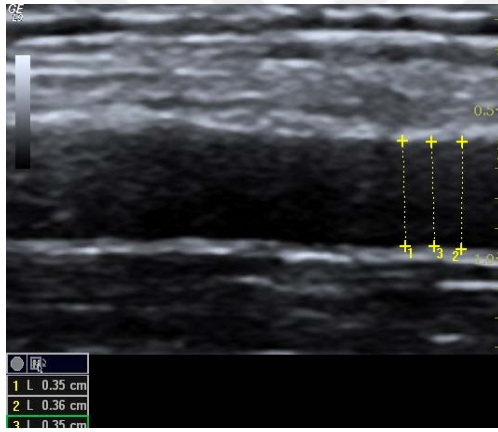
Serum ADMA ve serum endokan düzeyleri, USCNLIFE marka kitler ile 450nm dalga boyunda ve yarışmalı inhibisyon enzim immünoassay tekniğiyle, BIOTEK marka ELx-800 mikroplate okuyucu ve BIOTEK marka ELx-50 mikroplate yıkayıcı kullanılarak ölçülmüştür. Serum ADMA düzeyi ng/mL birim cinsinden, serum endokan düzeyi ise pg/mL birim cinsinden ifade edildi.

3.8. FMD Ölçümü

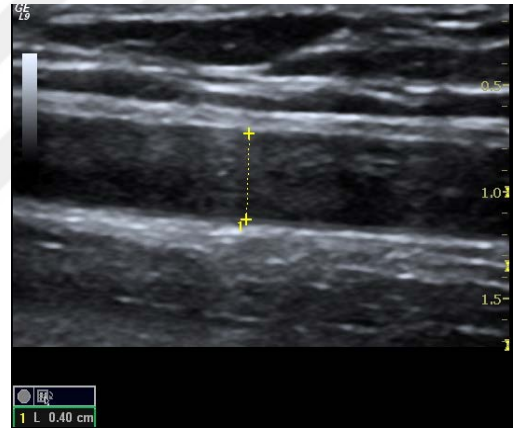
Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubu 12 saat açlık sonrası oda sıcaklığında (22 °C), 10 dakika istirahat sonrası supin pozisyonda değerlendirildi. Ölçüm yapılacak kol, ölçüm için en uygun şekilde ekstansiyona getirilerek immobilize edildi. Brakial arter ölçümleri, antekübital fossanın 3-5 cm üstünden 12 MHZ'lik yüksek rezolüsyonlu "linear transducer" kullanılarak yapıldı (General Electric Logic 9; USA). Optimal

pozisyon elde edildikten sonra cilde sonraki ölçümler için işaretleme yapıldı. Ardışık olarak 3 kez diastol sonunda brakial arterin iç lümeninin çapı ölçüldü ve ortalama değer hesaplandı (Şekil 3.1). Bazal ölçüm sonrası manşon takılarak sistolik kan basıncı değerinin en az 50 mmhg üzerinde bir basınçla şişirildi ve iskemi oluşuncaya kadar 5 dakika boyunca bu şekilde bekletildi. Daha sonra manşon söndürüldü ve söndürüldükten 60 saniye sonra ölçümler tekrarlandı (Şekil3.2)(127).

$$\text{FMD(\%)} = \frac{\text{Hiperemik Akım Sonrası Ortalama Çap-Bazal Brakial Arter Çapı}}{\text{Bazal Brakial Arter Çapı}} \times 100$$



Şekil 3.1 Brakial Arter Çapının Bazal Ölçümü



Şekil 3.2 Brakial Arter Çapının İskemi Sonrası Ölçümü

3.9. Çalışma Tasarımı ve İstatistiksel Analiz

Çalışma gözlemsel, vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. İstatistik analizlerde Windows işletim sisteminde kullanılan SPSS 20.0 programı kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarındaki parametreler için tanımlayıcı istatistik olarak sürekli veriler için ortalama, standart sapma, ortanca, değer aralıkları ve kategorik veriler için sıklık ve yüzde verilmiştir. Gruplardaki verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Hastaların atak öncesi laboratuvar verileri ile kontrol grubundakilerin sürekli sayısal verileri normal dağılıma uyuyorsa

Student t testi ile, uymuyorsa Mann-Whitney U testi ile kategorik veriler ise Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact test ile karşılaştırılmıştır. ADMA ve endokan sürekli ölçüm değerlerinin hasta ve sağlıklıları ayırt etme özelliğine sahip olup olmadıkları ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Hastaların karakteristikleri ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyonun saptanması için Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanılmıştır. P değeri <0.05 olduğu takdirde istatistik anlamlı kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

Çalışmaya GATA HEH Gastroenteroloji Servisi polikliniğine başvuran, kolşisin dışında ilaç kullanmayan ve eşlik eden hastalığı olmayan daha önce AAA tanısı konulmuş 57 hasta dâhil edildi. Kontrol grubu, herhangi bir nedenle hastaneye başvuran, görünüşe göre sağlıklı olan ve yukarıda belirtilen dışlama kriterlerine uygun, yaş ve cinsiyet uyumlu 35 gönüllüden oluşturuldu. Yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı açısından iki grup benzerdi. Katılımcıların temel demografik özellikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 AAA ataksız dönem ve kontrol grubu bulgularının karşılaştırması

Grup	AAA (n=57)		Kontrol (n=35)		
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	p değeri
Yaş (yıl)	24,29	3,44	24,71	3,46	0,433 †
VKİ (kg/m²)	23,00	3,46	23,90	2,51	0.188 †
WBC	7297,59	2204,56	6803,71	1433,35	<0.001†
ESH (mm/h)	19,00	15,3	4,4	3,34	<0.001†
Fibrinojen	297,70	94,24	242,60	53,25	0,009 †
CRP	10,45	11,12	4,68	11,45	<0.001†
AKŞ (mg/dL)	83,26	8,56	85,40	7,63	0.179 †
LDL-K (mg/dL)	90,04	30,04	94,68	31,14	0.550 †
TG (mg/dL)	114,50	55,53	80,96	34,16	0.002 †
KİMK (mm)	0,61	0,92	0,59	0,08	0,356 †
FMD (%)	12,95	3,60	17,33	2,89	<0.001†
Endokan (pg/ml)	27,17	24,19	9,03	4,05	<0.001†
ADMA(ng/ml)	298,91	214,30	289,08	98,56	0,458 †

VKİ, vücut kitle indeksi; WBC, beyaz küre; ESH, eritrosit sedimantasyon hızı; CRP, c reaktif protein; AKŞ, açlık kan şekeri; LDL-K, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; TG, trigliserit; KİMK, karotid arter intima-media kalınlığı; FMD,akım aracılı dilatasyon; ADMA, asimetrik dimetil arjinin, † : Mann Whitney U test

Hasta ve kontrol grubunda VKİ, AKŞ, LDL-K seviyeleri benzerdi ($p>0.05$). Hastalarda WBC, ESH, serum TG, fibrinojen, CRP ve endokan düzeyleri ise hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırası ile $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$). Hasta grupta kontrol grubuna göre ADMA düzeyleri de yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). KİMK ölçümleri hasta grupta yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı. FMD değerleri ise hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.1).

Hasta grubun % 84,2'sinde ataklar abdominal tutulum şeklindeydi. Plevral tutulum hastaların % 10,5'inde gözlenirken eklem tutulum oranı % 5,3 olarak bulundu. Daha nadir rastlanan atak şekilleri (perikard, cilt, scrotal vb..) bizim hastalarımızda saptanmadı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Hastaların atak şekline göre dağılımları

Abdominal (n:48)	Plevral (n:6)	Eklem (n:3)	Toplam (n:57)
% 84,2	% 10,5	% 5,3	% 100

Hastaların 49'unda MEFV gen mutasyonu bakıldı. En fazla rastlanan mutasyon % 71,4 ile M694V olurken, en az %4,1'lik oranla M694I mutasyonu saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Gen analizi yapılan hastaların MEFV mutasyon sonuçları

	Homozigot	Heterozigot	Toplam
M694V	17 (%34,6)	18 (%36,7)	35 (%71,4)
E148Q	2 (%4,1)	3 (%6,1)	5 (%10,2)
M680I	1 (%2)	4 (%8,1)	5 (%10,2)
M694I	0	2 (%4,1)	2 (%4,1)
V726A	0	4 (%8,2)	4 (%8,2)
En sık rastlanan 5 MEFV mutasyonu belirlendi, hastaların 49'unda bu mutasyonlara bakıldı. Gen analizi yapılan hastaların 9 (%18,3)'unda mutasyon saptanmadı.			

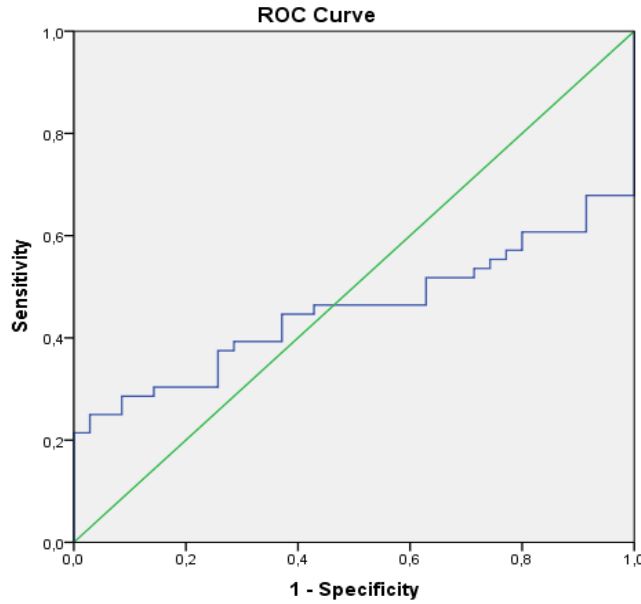
Kolşisin kullanımına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Önerilen kolşisin dozunun %80 ve fazlasını kullananlar düzenli, %80'den azını kullananlar ise düzensiz ilaç kullanan grubuna dahil edildi. Bu iki grup arasında yapılan karşılaştırmada serum ADMA ve endokan düzeyleri ile FMD oranları ve KİMK değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

AAA olanlarda incelenen parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi değerlendirildi. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda araştırılan parametreler arasında anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmadı.

ADMA ve endokanın AAA grubu ile kontrol grubu arasındaki ayırım kuvvetini değerlendirmek için ROC eğrisi hesaplandı. ADMA için kesim değeri 319,70 ng/mL olarak alındığında duyarlılık % 46, seçicilik ise % 57 olarak bulundu (Şekil 4.4)

Tablo 4.4 ADMA için belirlenen cut off değerleri

Cut-off değeri(ng/mL)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
319,70	46	57

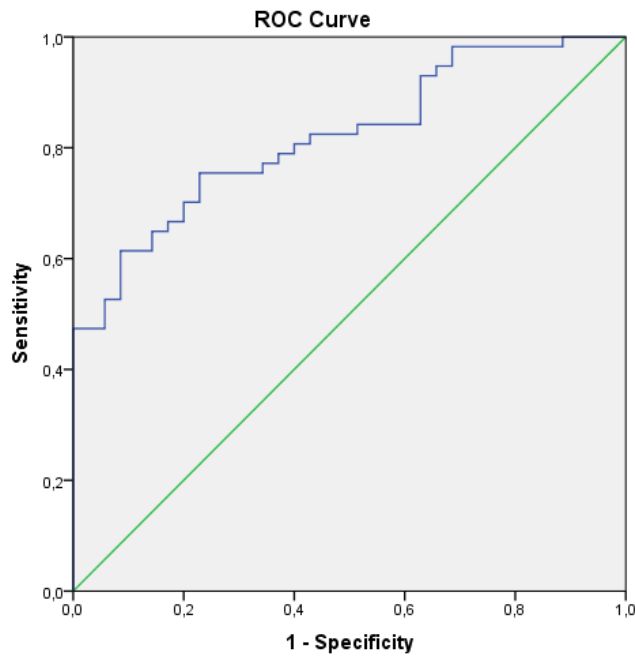


Şekil 4.1 Hasta grup ADMA ROC eğrisi

Endokan için kesim değeri 10,71 pg/mL olarak belirlendiğinde duyarlılık % 75, özgüllük ise % 77 olarak bulundu. Kesim değeri 13,91 pg/mL olarak belirlendiğinde ise duyarlılık % 61, özgüllük % 91 olarak bulundu (Tablo 4.5)

Tablo 4.5 Endokan için belirlenen cut off değerleri

Cut-off değeri(pg/mL)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
10,71	75	77
13,91	61	91



Şekil 4.2 Hasta grup Endokan ROC eğrisi

5.TARTIŞMA

AAA tanılı, herhangi bir ek metabolik risk faktörü olmayan ve kolşisin dışında ilaç kullanmayan hasta grubu ile sağlıklı gönüllüleri karşılaştırdığımız bu çalışmada üç önemli sonuca ulaştık.

Birincisi, bu çalışmada değerlendirmeye alınan inflamasyon belirteçleri (WBC, ESH, CRP, fibrinojen) ataksız dönemde kontrol grubuna göre yüksek (sırası ile $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.01$) bulundu. Bu sonuç AAA hastalığı olanlarda ataksız dönemde de subklinik inflamasyonun devam ettiğini bildiren çalışmalarla uyumludur.

İkinci olarak, AAA hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre FMD değerleri anlamlı olarak düşük ($p<0,001$), KİMK değerleri ise benzer ($p=0,356$) bulundu. Bu da ek metabolik risk faktörü olmayan genç AAA hastalarında, KVH riskinin artmış olabileceğini, bu riskin belirlenmesinde ise FMD oranlarının KİMK değerlerine göre daha iyi bir belirteç olduğunu düşündürmüştür. Bu nedenle karıştırıcı faktörlerin bulunmadığı genç hasta popülasyonunda yapılan bu çalışmanın sonuçları önemlidir.

AAA hastalarından ataksız dönemde alınan serum örneklerinde endokan düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p<0,001$) bulundu. ADMA düzeyleri de hasta grubunda yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bu sonuç endokanın AAA hastalarında gözlenen ED patogenezinin katkıda bulunabileceğini ve ADMA'ya göre ED'nun öngörülmesinde daha iyi bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir, bu da çalışmamızın bizce üçüncü önemli sonucudur.

AAA hastalarında inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilebilecek akut faz belirteçlerinin ataklar arası dönemde de yüksek seyredebileceği bildirilmiştir (34, 38). 2004 yılında yapılan bir çalışmada da AAA'lı hastalarda IL-10 seviyeleri ataklar arası dönemde düşük saptanmış, bunun subklinik inflamasyonun bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (61). Benzer bir çalışmada AAA'lı hastalarda ataksız dönemde IL-12 ve IL-18 seviyeleri yüksek bulunmuş yine bu hastalarda ataksız dönemdeki subklinik inflamasyona vurgu yapılmıştır (128). Bizim çalışmamızda da inflamasyonun

temel göstergeleri olarak kabul edilebilecek WBC ($p < 0,001$), ESH ($p < 0,001$), CRP ($p < 0,001$) ve fibrinojen ($p < 0,05$) değerlerini hasta grubundan ataksız dönemde alınan serum örneklerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Çalışmamız bu verilerle birlikte değerlendirildiğinde literatür ile uyumludur. Bu sonuç AAA hastalarında ataksız dönemde subklinik inflamasyonun devam ettiği görüşünü desteklemektedir.

AAA olan hastalarda KVH riskinin bir göstergesi olan ED'nun belirlenmesi açısından FMD ölçümünün yapıldığı az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Sarı ve ark.(129) KVH riski yönünden benzer özelliklere sahip 61 AAA hastası ile 31 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada, hasta grubunda FMD oranlarının daha düşük olduğunu ancak bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmiştir. Aynı çalışmada her iki grup KİMK ölçümleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır. 43 AAA hastası ile 29 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise AAA hastalarında FMD oranları anlamlı olarak düşük, KİMK değerleri ise yüksek bulunmuştur (87). Yılmaz ve ark.(130)'da AAA ile ilişkili amiloidoza bağlı proteinürisi olan hastalarda yaptıkları çalışmada FMD oranlarını anlamlı olarak düşük, KİMK değerlerini ise yüksek bulmuştur. Bu sonuçlar ışığında diğer romatizmal hastalıklar gibi AAA hastalarında da artmış KVH riskinin olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda FMD oranları hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$). Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet, VKİ, sigara, AKŞ ve LDL-K gibi ED'unu etkileyebilecek parametreler benzerken ($p > 0,05$), TG ölçümleri ise hasta grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). Ancak TG yönünden düzeltme yapıldığında da FMD ölçümleri arasındaki farkın devam ettiği görüldü. Kolşisin kullanan hastalarda ataksız dönemde devam eden subklinik inflamasyonun baskılandığı bildirilmiştir (38). Sarı ve ark.'nın çalışmasında hastalar düzenli olarak ilaç kullanan AAA tanılı hastalardan oluşurken, bizim çalışmamızın hasta grubunda ise düzenli ilaç kullanım oranı düşüktü. Sarı ve ark.'nın çalışmasındaki hastaların düzenli kolşisin kullanması bu çalışmadaki FMD oranlarını etkilemiş olabilir. Bununla

birlikte çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde AAA'lı hastalarda FMD değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu görülmektedir, çalışmamızın sonuçları bu verilerle benzerdir. Bu bulgu önceki çalışmalarda da vurgulanan AAA'lı hastalarda KVH riskinin arttığı yönündeki değerlendirmelerle uyumludur.

Çalışmamızda AAA hastalarında saptanan KİMK değerleri kontrol grubu ile benzerdi ($p=0,356$). ED aterosklerozun başlangıcı olarak kabul edilmektedir (79). KİMK lmleri ve yaş arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki vardır. Dahası, uzun süreli takip çalışmaları diğer metabolik risk faktörleri ile beraber KİMK ölçümlerinde ancak 0,1 mm gibi küçük farklılıklar olduğunu göstermiştir (131, 132). Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları önceki çalışmalara göre düşüktü. KİMK ölçümlerinde farklılık saptanmaması bu genç hasta popülasyonunu ile açıklanabilir. Bu nedenle özellikle genç hasta popülasyonunda KVH riskinin belirlenmesinde FMD oranları KİMK değerlerine göre daha iyi bir belirteç olabilir.

Yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanan ADMA'nın serum düzeyleri sistemik ateroskleroz olan olgularda kontrollere göre yüksek bulunmuştur (92). KVH ve ED patogenezinde ADMA'nın patofizyolojik rolü olduğu, ayrıca KVH'ların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (90, 133). AAA hastalarında ADMA düzeylerinin araştırıldığı az sayıda çalışma vardır ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bizim hasta grubumuz ile benzer özelliklere sahip 38 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, genç erişkin AAA hastalarında ataksız dönemde serum ADMA düzeylerinin anlamlı seviyede yüksek olduğu saptanmış, bu sonucun inflamasyon ilişkili ED'nun bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (134). Pamuk ve ark.(135)'nin çalışmasında ise AAA hastalarında kontrol grubuna göre ADMA seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,005$). Ancak bu sonuç inflamasyonla ilişkili aterosklerotik süreçlerde yükseldiği bilinen ADMA ile ilgili önceki bilgilerle uyumlu değildi (90,91,92). Çalışmamızda AAA tanılı hastaların ataksız dönemdeki serum ADMA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,458$). Bu sonuç çalışmamızın oldukça genç yaşta olgulardan oluşması ve vaka

sayısının az olması ile açıklanabilir. Vaka sayısının arttırılması ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamız AAA hasta grubunda endokan seviyelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Endokan seviyeleri septik şok, sepsis, kanser gibi inflamatuvar durumlarda artmaktadır. Endokan sentezi tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve interlökin 1 beta (IL-1 β) gibi proinflamatuvar moleküller tarafından arttırılır (107, 108). Ayrıca IL-1 β 'nın subklinik inflamasyonun monitörizasyonunda kullanılabileceği gösterilmiştir (34). IL-1 β AAA immünopatogenezinde de rol alan bir mediatördür. Sağlıklı insanlarda pirin, kaspaz-1 üzerinden IL-1 β salınımını inhibe eder. AAA hastalarında mutasyon sonucu oluşan pirin ise bu görevi yerine getiremediğinden dolayı IL-1 β salınımını baskılayamaz ve inflamasyona neden olur (35). Çalışmamızda AAA hastalarında ataksız dönemde serum endokan düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Mutant pirine sahip olan AAA hastalarındaki yüksek IL-1 β seviyeleri endokan salınımını da uyaracaktır. Bu patofizyolojik öngörü çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur. Bu nedenle endokanın AAA hastalarındaki subklinik inflamasyon ve bunun sonucu gelişen ED patogenezinde rolü olabilir. Ayrıca AAA'lı hastalarda KVH riskinin belirlenmesi açısından ADMA'ya göre daha iyi bir belirteç olabilir.

Çalışmamızın iki önemli sınırlayıcısı vardır. Birincisi, çalışmamızın askeri hastanede yapılması nedeniyle olguların tamamı erkektir. Bu nedenle tüm AAA'lı hastaları temsil etmeyebilir. Bununla birlikte özellikle erkek hastalarda genç yaşta KVH riski kadınlara göre daha fazladır. Bu nedenle tüm olguların erkek olmasının çalışmamızın genel sonuçlarını etkilemeyeceği düşünülmüştür.

İkinci sınırlayıcı faktör, olgu sayısının az olması ve çalışmaya dahil etme kriterlerinin katı uygulanması nedeniyle oluşan hasta grubundan elde edilen bulguların tüm AAA olgularını yansıtmayabileceğidir. Fakat çalışmamızın tasarım hedeflerine ulaşması ve karıştırıcı faktörlerin en aza indirilebilmesi için bu şekilde ayrıntılı elemanın bir gereklilik olduğunu düşünüyoruz.

Bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamızın AAA hastalığındaki subklinik inflamasyon ve ED fizyopatolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunduğunu, bu amaca yönelik diğer çalışmalara ışık tutucu nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. AAA hastalığı olanlarda ataksız dönemde de subklinik inflamasyon devam etmektedir. Bu süreç KVH riski açısından uyarıcı olmalıdır,

2. AAA olanlarda KVH riskinin belirlenmesinde FMD oranları KİMK değerlerine göre daha iyi bir belirteç olabilir

3. Endokan AAA hastalarında gözlenen ED patogeneze katkıda bulunabilir ve ADMA'ya göre ED'nun öngörülmesinde daha iyi bir belirteç olabilir.

Ulaşılan bu sonuçların doğrulanması açısından, daha fazla sayıda olgu içeren ve tüm AAA olguların temsil edebilecek şekilde planlanmış, kardiyovasküler sonlanım noktalarını değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatol* 45: 746-50, 2006.
2. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbone A. Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Sante* 14:261-6, 2004.
3. Ben-Chetrit E. Familial mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis phenotype genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol* 16:431-4, 2003.
4. Drenth JP, Van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 345:1748-57, 2001.
5. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 23:1-21, 1945.
6. The French FMF Consortium: A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 17:25-31; 1997.
7. Reimann HA. Periodic disease; a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc.* Jan 24;136(4):239-44;1948.
8. Cattani R, Mamou H. 14 Cases of periodic disease, 8 of which are complicated by kidney diseases. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* Oct 5-12;67(25-26):1104-7;1951.
9. Mamou H. La Maladie Periodique. L'Expansion Scientifique Française. Paris; 1956.
10. Heller H, Kariv J, Sherf L, Sohar E. Familial Mediterranean fever. *Harefuah.* Mar 1;48(5):91-4, 1955.
11. Sohar E, Pras M, Heller J, et al. Genetics of familial Mediterranean fever (FMF) *Arch Int Med.* 107:109-118, 1961.
12. Goldfinger SE: Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 287:1302, 1972

13. Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T: A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull İstanbul* 5:44-49, 1972
14. Marmarali A. Garip bir karın ağrısı sendromu. *Türk Tıp Cemiyet Mecm* 12: 436-443, 1946.
15. Bagci S, Toy B, Tuzun A, et al. Continuity of cytokine activation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Clin Rheumatol*. 23: 333–337, 2004.
16. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*.84: 1-11; 2005.
17. Kotone-Miyahara Y, Takaori-Kondo A, Fukunaga K, et al. E148Q/M694I mutation in 3 Japanese patients with familial Mediterranean fever. *Int J Hematol*. 79(3):235-7; 2004.
18. Migita K., Uehara R., Nakamura Y. et al. Familial Mediterranean Fever in Japan. *Medicine*.91:337-343; 2012
19. Dallos T, Galova LL, Macejkova E et al. Familial Mediterranean Fever-first experiences in slovakia.*Vnitr Lek.*; 60(1): 17-9; 2014.
20. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. Apr;26(6):489-96, 2006.
21. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*. Dec;25(12):2445-9, 1998.
22. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet*. Jul;9(7):553-5, 2001.
23. Ureten K, Gonulalan G, Akbal E, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int*. Jul 30:911-5 2010.
24. Ben-Chetrit E, Touitou I: Familial Mediterranean Fever in the world.*Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 61(10):1447-1453, 2009.

25. The International FMF Consortium: Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 90:797- 807, 1997.
26. Simon A., Van Der Meer J.W.M., Drenth J.P.H.: Ailesel Otoinflamatuvar Sendromlar, Kelley Romatoloji Türkçesi, Harris E.D., Budd Jr R.C., Firestein G.S., Genovese M.C., Sargent J.S., Ruddy S., Sledge C.B, 7. Baskı, 1773-1788, Güneş Kitabevi, Ankara, 2006.
27. Ben-Zvi I., Brandt B., Berkun Y., Lidar M, Livneh A. The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). *Gene*. Jan 10;491(2):260-3, 2012.
28. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. Jul;9(7):473-83, 2001.
29. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. Jul;27(7):1703-7, 2000.
30. Akar N, Akar E, Yalçinkaya F. E148Q of the MEFV gene causes amyloidosis. *Pediatrics*. 108:215, 2001.
31. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis*. 60:146-9, 2001.
32. Tekin M, Yalcinkaya F, Cakar N, et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clin Genet*. Jun;57(6):430- 4, 2000.
33. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)*. Jan;39(1):67-72, 2000.
34. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. Feb;7(2):105-12, 2011.
35. Chae JJ, Komarow HD, Cheng J et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 11:591-604, 2003.

36. Mitroulis I, Skendros P, Ritis K. Targeting IL-1beta in disease; the expanding role of NLRP3 inflammasome. *Eur J Intern Med.* Jun;21(3):157-63, 2010.
37. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* Oct;41(2):265-71, 2011.
38. Kiraz S., Ertenli I., Arıcı M., et. al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever, *Clin Exp Rheumatol.*; 16(6):721-724, 1998.
39. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, et al. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics.* May;105(5):E70, 2000.
40. Touitou, I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 56, 1706–1712, 2007.
41. Akar, S., Soy Turk, M., Onen, F., Tunca, M. The relations between attacks and menstrual periods and pregnancies of Familial Mediterranean Fever patients. *Rheumatol. Int.* 26, 676–679, 2006.
42. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis.* Oct;62(10):916-9, 2003.
43. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* Aug;43(2):227-53, 1967
44. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 351 (9103),659-664, 1998.
45. Alp H, Tan H, Orbak Z, Selimoglu A. Ailevi Akdeniz Atesi. Sendrom *10(9):64-69*, 1998.
46. La Regina M., Nucera G, Diaco M. et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet* 11(1):50-6, 2003.
47. Incel NA, Saracoglu M, Erdem HR. Seronegative spondyloarthropathy of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 23(1):41-43, 2003.

48. Önen F. Ailesel Akdeniz atesi artriti. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2(8):21- 26, 2006
49. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer Y, Pras M. Seronegative spondyloarthritis in familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 27(2):67-72, 1997.
50. Brik R, Shinawi M, Kasinetz L, Gershoni-Baruch R. The musculoskeletal manifestations of familial Mediterranean fever in children genetically diagnosed with the disease. J Rheumatol, 44(6):1416-9, 2001.
51. Örün E, Yalçinkaya F. Türk tıbbında ailevi Akdeniz atesi hastalığı ve amiloidoz: Türk Nefroloji Dializ ve Transplantasyon Dergisi 12:1-7, 2003.
52. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. N Engl J Med ;326:1509- 13, 1992.
53. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. J Am Acad Dermatol. 42(5 Pt 1):791 –5, 2000.
54. Eshel G, Zemer D, Bar-Yochai A. Acute orchitis in familial Mediterranean fever. Ann Intern Med. Jul 15;109(2):164-5, 1988.
55. Ozturk C, Halıcıoğlu O, Coker I, et al. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. Clin Rheumatol. Mar;31(3):493-501, 2012.
56. Collard M, Sellal F, Hirsch E, Mutschler V, Marescaux C. Recurrent aseptic meningitis in periodic disease or Mollaret's meningitis? Rev Neurol (Paris). ;147(5):403-5, 1991.
57. Topçuoğlu MA, Karabudak R. Familial Mediterranean fever and multiple sclerosis. J Neurol. Aug;244(8):510-4, 1997.
58. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat AM et al. Guş G, Furst DE, Ben- Chetrit E. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. Clin Exp Rheumatol. Jul-Aug;29(4 Suppl 67):S77-86, 2011.

59. Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*; 29:987-9, 2002.
60. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol*;18:853-9, 2003.
61. Musabak U, Sengul A, Oktenli C, et al. Does immune activation continue during an attack-free period in familial Mediterranean fever? *Clin Exp Immunol*. 138:526-33, 2004.
62. Haznedaroglu S, Oztürk MA, Sancak B, et al. Serum interleukin 17 and interleukin 18 levels in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*; 23(4 Suppl 38): S77-80, 2005.
63. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*; 40:1879-85, 1997.
64. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. Sep;14(3):477-98, 2000.
65. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean Fever. Editors In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *Source GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-.2000 Aug 08 [updated 2009 Apr 30].
66. Lidar M, Kedem R, Langevitz P, Pras M, Livneh A. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean fever unresponsive to oral colchicine. *J Rheumatol*. Dec;30(12):2620-3, 2003.
67. Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M: Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol* Mar; 38: 516-8, 2011
68. Erken E, Ozer HT, Bozkurt B, et al. : Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose methyl-prednisolone infusion. *Joint Bone Spine* ; 75: 370-2, 2008.
69. Tunca M, Akar S, Soytürk M, et al.: The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-

blind, placebo-controlled trial. Clin Exp Rheumatol; 22 (4 Suppl. 34): S37-S40, 2004.

70. Tweezer-Zaks N, Rabinovich E, Lidar M et al.: Interferon-alpha as a treatment modality for colchicine resistant familial Mediterranean fever. J Rheumatol; 35: 1362-5, 2008.

71. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S et al.: Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. Clin Exp Rheumatol; 24 (Suppl. 42): S99-S103, 2006.

72. Mor A, Pillinger MH, Kishimoto M, Abeles AM, Livneh A.: Familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept. J Clin Rheumatol; 13: 38-40, 2007.

73. Sakallioğlu O, Duzova A, Ozen S: Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol; 24: 435-7, 2006.

74. Metyas S, Arkfeld DG, Forrester DM, Ehresmann GR: Infliximab treatment of familial Mediterranean fever and its effect on secondary AA amyloidosis. J Clin Rheumatol ; 10: 134-7, 2004.

75. Caporalı R, Pallavicini FB, Filippini M et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: a reappraisal. Autoimmun Rev; 8: 274-80, 2009.

76. Kuijk LM, Govers AM, Frenkel J, Hofhuis WJ: Effective treatment of a colchicine resistant familial Mediterranean fever patient with anakinra. Ann Rheum Dis; 66: 1545-6, 2007.

77. Glikson M, Galun E, Schlesinger M et al. Polyarteritis nodosa and familial Mediterranean fever: a report of 2 cases and review of the literature. J Rheumatol 16:536–539, 1989.

78. Milledge J, Shaw PJ, Mansour A et al. Allogeneic bone marrow transplantation: cure for familial Mediterranean fever. Blood. Aug 1;100(3):774-7, 2002.

79. Ross R: Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med; 340: 115–126, 1999.

80. Vane JR, Anggård EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med.*; 323: 27–36.), 1990.
81. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*; 39: 287–324, 1997.
82. Langevitz P, Livneh A, Neumann L et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J.* 3(1):9-12, 2001.
83. 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- 274, 2006.
84. Kumeda Y, Inaba M, Goto H et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*;46(6):1489-97, 2002.
85. Ozdemir R, Barutcu I, Sezgin AT et al. Vascular endothelial function and plasma homocysteine levels in Behcet's disease. *Am J Cardiol.* 15;94(4):522-5, 2004.
86. Roman MJ, Shanker BA, Davis A et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.*;349(25):2399-406, 2003.
87. Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B et al. 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.* 48(11):2351-2353, 2006.
88. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S . Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure *Lancet*; 339(8793):572- 575, 1992.
89. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol*; 20: 60-62, 1992.
90. Vallance P, Leiper J : Cardiovascular biology of asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 24(6): 1023-1030, 2004.

91. Böger RH, Ron ES . L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern Med Rev*; 10(1): 14- 23, 2005.
92. Cooke JP . Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker ? *Circulation*; 109(15): 1813-1818, 2004.
93. Ghosh SK, Paik WK, Kim S . Purification and molecular identification of two protein methylases I from calf brain: myelin basic protein- and histone-specific enzyme. *J Biol Chem*; 263(35): 19024-19033, 1988.
94. Valkonen V.P, Laaksonen R . Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clinica Chimica Acta*; 348(1-2): 9-17, 2004.
95. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K . Purification and properties of a new enzyme. NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. *J Biol Chem*; 264(17): 10205-10209, 1989.
96. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Dimethylarginine: pyruvate aminotransferase in rats. Purification, properties, and identify with alanine: glyoxylate aminotransferase 2. *J Biol Chem*; 265(34):20938-20945, 1990.
97. Cai H, Harrison DG . Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*; 87(10): 840-844, 2000.
98. Jiang JL, Jiang DJ, Tang YH, Li NS, Deng HW, Li YJ : Effect of simvastatin on endothelium-dependent vasorelaxation and endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *Acta Pharmacol*. 25(7): 893-901, 2004.
99. Sela BA : ADMA (Asymmetric dimethylarginine) the inhibitor of nitric oxide (NO) Synthesis: a new marker for vascular pathology. *Harefuah*. 144(9): 655-659, 2005.
100. Blackwell S: The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine. *Ann Clin Biochem*; 47: 17-28, 2010.
101. Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC . Participation of nitric oxide in the regulation of renal function: possible role in the genesis of arterial hypertension. *J Hypertens*; 12(6): 625-631, 1994.

102. Kielstein JT, Impraim B, Simmel S et al . Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*;109(2):172-177, 2004.
103. Böger RH : The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res*; 59(4):824-33, 2003.
104. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*; 99(9):1141-1146, 1999.
105. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT et al . Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet*; 358(9299):2127-2128, 2001.
106. Lassalle P, Molet S, Janin A, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J. Biol. Chem* 271: 20458- 20464, 1996.
107. Bechard D, Scherpereel A, Hammad H, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J. Immunol* 167: 3099-3106, 2001.
108. Leroy X, Aubert S, Zini L et al. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathol.* 56(2):180- 187, 2010.
109. Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A et al. Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 12(15):4575-4582, 2006.
110. Shin JW, Huggenberger R and Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial- specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood* 112(6):2318-2326, 2008.
111. Menon P, Kocher ON, Aird WC. Endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1), a novel secreted proteoglycan stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Circulation.* 124(21):A15455, 2011.

112. Yilmaz MI, Siriopol D, Saglam M, et al. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int. Dec*;86(6):1213-20, 2014
113. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* ;87(suppl II):56-65, 1993.
114. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* ; 30:841-850, 1999.
115. Pignoli P, Tremoli E, Poli A et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* ; 74:1399-1406, 1986.
116. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol. Nov.* 21;90(suppl):18L-21L, 2002.
117. Mukherjee D. Carotid artery intimal medial thickness: Indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J.* ;144:753-9, 2002.
118. Mayet J. Is Carotid artery intima media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk* ; 9:77-81, 2002.
119. Jadhav UM. Carotid intima media thickness as independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J.* ;53:458-62, 2001.
120. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol.* ; 17:526-30, 2002.
121. Kingwell BA. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima -Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1 st edition. p.19-24, 2002.
122. Malatino LS, Mallamaci F., Benedetto F.A. Hepatocyte Growth Factor Predicts Survival and Relates to Inflammation and Intima Media Thickness in End-Stage Renal Disease, *Am J Kidney Dis.* 36(5): 945-952, 2000.

123. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* ; 96: 1432-7, 1997.
124. Joannides R, Haefeli WE, Linder I et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries vivo. *Circulation* ;91: 1314–1319, 1995.
125. Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* ; 79: 984–991, 1999.
126. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* ; 340: 1111–1115, 1992.
127. Coretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assesment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* ;39: 257–26, 2002.
128. Simsek I, Pay S, Pekel A et al. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* Jul;27(9):807-11, 2007.
129. Sari I, Karaoglu O, Can G et al. Early ultrasonographic markers of atherosclerosis in patients with familial Mediterranean fever, *Clin Rheumatol* 26:1467–1473, 2007
130. Yilmaz MI, Demirkaya E, Acikel C et al. Endothelial function in patients with familial Mediterranean fever-related amyloidosis and association with cardiovascular events. *Rheumatology (Oxford)*. Nov;53(11):2002-8. 2014.
131. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M ve diğ. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*; 290:2277-83, 2003.
132. Manco M, Bedogni G, Monti L ve diğ. Intima-media thickness and liver histology in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*; 209:463-8, 2010.

133. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease: insights from prospective clinical trials. *Vasc Med*; 10:S19-25. 2005.
134. Terekeci HM, Oktenli C, Ozgurtas T et al. 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*. Oct;35(10):2024-9, 2008.
135. Pamuk BO, Sari I, Selcuk S, Gokce G, Kozaci DL. Evaluation of circulating endothelial biomarkers in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. Aug;33(8):1967-72, 2013.

