



**T.C.**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SERUM SOLUBLE  
KLOTHO VE FGF23 DÜZEYİ İLE ARTERİYEL SERTLİK  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Merve ÇELİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**

**2018**



**T.C.**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SERUM SOLUBLE  
KLOTHO VE FGF23 DÜZEYİ İLE ARTERİYEL SERTLİK  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Merve ÇELİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Prof. Dr. Ferhan CANDAN**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS**

**2018**



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

**ONAY SAYFASI**

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

**İmza**

**Üye:** Prof. Dr. Ferhan CANDAN

**Üye:** Doç. Dr. Ali ŞAHİN

**Üye:** Doç. Dr. Türker TAŞLIYURT

Bu tez, 10.01.2018 tarih ve ... Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

**10.01.2018****Prof. Dr. İlhan ÇETİN****Tıp Fakültesi Dekan V.**

## TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamamda ve 4 yıllık asistanlık hayatımda akademik ve eğitim sürecimde destek ve anlayışını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Ferhan CANDAN'a teşekkürü borç bilirim. Ayrıca asistanlığım süresince desteklerini esirgemeyen ve emeği geçen bölümümdeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Çalışmamı gerçekleştirmemde her türlü desteğini veren C.Ü.T.F. Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ali Şahin'e ve yan dal asistanı Uzm. Dr. Mehmet Emin DERİN'e, bireylerin ultrasonografi işlemini gerçekleştiren Kardiyolog Uzm. Dr. Hasan YÜCEL'e teşekkürü borç bilirim.

İstatistiksel değerlendirme ve tezimin yapımı konusunda yardımları için C.Ü.T.F. Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a, C.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Halef Okan DOĞAN'a teşekkür ederim.

Tezimin yazım aşamasında her türlü desteği veren annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

Son olarak hayatıma girdiği andan itibaren her zaman bana destek olan benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve bunu tez aşamasında da gösteren eşim Uzm. Dr. Cumali ÇELİK'e ve canım oğlum Ensar ÇELİK'e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Merve ÇELİK

Sivas, 2018

## ÖZET

### AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA SERUM SOLUBLE KLOTHO VE FGF23 DÜZEYİ İLE ARTERİYEL SERTLİK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Merve ÇELİK

İç Hastalıkları A.B.D. Sivas, 2018

**AMAÇ:** Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığı inflamatuvar bir durum olup, kendisini hastalarda serum CRP, sedimantasyon, Serum Amiloid A gibi belirteçlerin yüksekliği ile göstermektedir. Sistemik inflamasyon endotel disfonksiyonunun başlamasını ve ilerlemesini etkileyen önemli bir faktördür. FGF23'ün kardiyovasküler olaylardaki olası mekanizması net olarak bilinmese de endotel disfonksiyonuna, inflamasyona neden olduğu düşünülmektedir. Serum soluble klotho, FGF23 etkileri için ko-reseptör olarak hareket etmektedir. Aynı zamanda serum soluble klotho'nun vasküler kalsifikasyon ve oksidatif stresi önlediği bildirilmiştir. Endotel disfonksiyonunun aterosklerozun patofizyolojisinde önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. Endotel disfonksiyonunu belirlemede brakial arterde bakılan akım aracılı dilatasyon (AAD), arteriyel sertliğin indirekt göstergesi olarak çeşitli klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Biz de AAA hastalarında gelecekte gelişebilecek kardiyovasküler olayları önceden belirlemede FGF23 ve serum soluble klotho'nun rolü olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada FGF23, serum soluble klotho düzeylerinin AAD ile ilişkisini araştırdık.

**YÖNTEM:** Bu çalışmaya daha öncesinde AAA tanısı almış atak döneminde olmayan 60 hasta alındı. Kontrol grubu ise herhangi bir kronik hastalığı olmayan 30 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubu bireylerde FGF23, serum soluble klotho düzeyleri ile arteriyel sertliğin indirekt yöntemi olan AAD arasındaki ilişki irdelendi.

**BULGULAR:** Hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerin FGF23 düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubundaki bireylerin ortalama FGF23 düzeyi  $221,01 \pm 233,6$

pg/ml, kontrol grubundaki bireylerin ortalama FGF23 düzeyi  $99,4 \pm 109,4$  pg/ml olarak bulunmuştur. Her iki gruptaki bireylerin FGF23 düzeyi karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerin serum soluble klotho düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubundaki bireylerin ortalama serum soluble klotho düzeyi  $3,0 \pm 2,42$  ng/ml, kontrol grubundaki bireylerin ortalama serum soluble klotho düzeyi  $8,25 \pm 8,25$  ng/ml olarak bulunmuştur. Her iki gruptaki bireylerin serum soluble klotho düzeyi karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerin AAD ölçümleri karşılaştırıldığında; hasta grubundaki bireylerin ortalama AAD yüzdesi  $10,1 \pm 2,95$ , kontrol grubundaki bireylerin ortalama AAD yüzdesi  $13,6 \pm 2,60$  olarak bulunmuştur. Her iki gruptaki bireylerin AAD ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

**SONUÇ:** Çalışmamızda AAA'lı hastalarda yüksek FGF23'ün AAD'de anlamlı bir düşmeye neden olduğu gösterilmişken, tek başına serum soluble klotho'nun direkt ilişkisi gösterilememiştir. Endotel fonksiyonlarındaki AAD ile gösterilen bu anlamlı değişimin FGF23'ün olası kardiyovasküler olayların erken tanısı ve prognozunun öngörülmesinde bir parametre olacağı kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** Ailevi Akdeniz Ateşi, Fibroblast Büyüme Faktörü 23, Serum Soluble Klotho, Akım Aracılı Dilatasyon

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM SOLUBLE KLOTHO, FGF23 LEVELS AND ARTERIAL STIFFNESS IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Dr. Merve ÇELİK

Department of Internal Medicine Sivas, 2018

**OBJECTIVE:** Familial Mediterranean Fever (FMF) is a inflammatory disease manifesting with elevated levels of markers as serum CRP, sedimentation, Serum Amyloid A. Systemic inflammation is an important factor affecting the onset and progression of endothelial dysfunction. Although the possible mechanism of FGF23 in cardiovascular events is unclear, it is thought that causing endothelial dysfunction and inflammation. Serum soluble klotho acts as a co-receptor for FGF23 effects. It has also been reported that serum soluble klotho prevents vascular calcification and oxidative stress. Endothelial dysfunction is known to have an important role in the pathophysiology of atherosclerosis. Flow mediated dilatation (FMD) in the brachial artery to determine endothelial dysfunction has been used in various clinical trials as an indirect indicator of arterial stiffness. We also think that FGF23 and serum soluble klotho may have a role in predicting future cardiovascular events in FMF patients. In this study we investigated the association of FGF23, serum soluble klotho levels with FMD.

**METHODS:** In this study 60 patients who did not have episode of FMF were included. The control group consisted of 30 healthy individuals without any chronic disease. The relationship between FGF23, serum soluble klotho levels with FMD was examined in patients and control group.

**FINDINGS:** The FGF23 levels of the patients and healthy group were compared; the FGF23 level in the patient group was  $221.01 \pm 233.6$  pg / ml, in the control group was  $99.4 \pm 109.4$  pg / ml. FGF23 levels of the each individuals in both

groups were compared, the difference between these two groups was found significant ( $p < 0.05$ ). Serum soluble klotho levels of patients and healthy group were compared; the mean serum soluble klotho level of the individuals in the patient group was  $3.0 \pm 2.42$  ng / ml, and the mean serum soluble klotho level of the individuals in the control group was  $8.25 \pm 8.25$  ng / ml. The serum soluble klotho levels of the individuals in both groups were compared, the difference between the groups was found significant ( $p < 0.05$ ). FMD measurements of the patients and healthy group were compared; the mean FMD percentage of the individuals in the patient group was  $10.1 \pm 2.95$ , and the mean FMD percentage of the individuals in the control group was  $13.6 \pm 2.60$ . The FMD difference between the groups was found to be significant ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** In our study, high FGF23 was shown to cause a significant drop in FMD in FMF patients, while direct association of serum soluble klotho alone could not be demonstrated. We believe that FGF23 will be a parameter for the early diagnosis and prognosis of possible cardiovascular events showing significant change in FMD which demonstrate endothelial dysfunction indirectly.

**Key Words:** Familial Mediterranean Fever, Fibroblast Growth Factor 23, Serum Soluble Klotho, Flow Mediated Dilatation.

## İÇİNDEKİLER

|                                        |     |
|----------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                          | iv  |
| ÖZET.....                              | v   |
| ABSTRACT.....                          | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....           | x   |
| ŞEKİLLER.....                          | xi  |
| TABLolar .....                         | xi  |
| 1. GİRİŞ .....                         | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                | 3   |
| 2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ .....        | 4   |
| 2.1.1.Patogenez .....                  | 4   |
| 2.1.2.Genetik .....                    | 5   |
| 2.1.3. Klinik.....                     | 6   |
| 2.1.4.Laboratuvar ve Görüntüleme ..... | 9   |
| 2.1.5.Tanı Kriterleri.....             | 11  |
| 2.1.6.Ayırıcı Tanı .....               | 13  |
| 2.2.Endotel Yapı Ve Fonksiyonu .....   | 15  |
| 2.3.FGF23 .....                        | 20  |
| 2.4.Serum Soluble Klotho .....         | 24  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....               | 27  |
| 4. BULGULAR.....                       | 30  |
| 5.TARTIŞMA .....                       | 41  |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....             | 48  |
| 7.KAYNAKLAR .....                      | 50  |
| 8.ÖZGEÇMİŞ .....                       | 61  |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                |                                                              |
|----------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>FGF23</b>   | Fibroblast Growth Faktör                                     |
| <b>AAD</b>     | Akım Aracılı Dilatasyon                                      |
| <b>AAA</b>     | Ailevi Akdeniz Ateşi                                         |
| <b>PAN</b>     | Poliarteritis Nodoza                                         |
| <b>HSP</b>     | Henoch-Schonlein Purpurası                                   |
| <b>AA</b>      | Amiloid Associated                                           |
| <b>NO</b>      | Nitrik Oksit                                                 |
| <b>HPAS</b>    | Hereditör Periyodik Ateş Sendromları                         |
| <b>PFAPA</b>   | Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenopati           |
| <b>ATP</b>     | Adenozin Trifosfat                                           |
| <b>AL</b>      | Amiloid Light Chain                                          |
| <b>HIDS</b>    | Hiperimmünoglobulinemi D Sendromu                            |
| <b>TRAPS</b>   | Tümör Nekroz Faktör Reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom |
| <b>NOMID</b>   | Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık     |
| <b>CINCA</b>   | Kronik İnfanitil Nörolojik ve Artiküler Sendrom              |
| <b>MWS</b>     | Muckle-Wells Sendromu                                        |
| <b>FCAS</b>    | Familyal Soğuk Ürtiker Sendromu                              |
| <b>EDHF</b>    | Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör                       |
| <b>ADP</b>     | Adenozin Difosfat                                            |
| <b>PGI2</b>    | Prostoglandin I2                                             |
| <b>BAÇ</b>     | Brakiyel Arterial Çap                                        |
| <b>PW</b>      | Pulse Wave                                                   |
| <b>HOMA-IR</b> | Homa İndeksi                                                 |
| <b>BMI</b>     | Beden Kitle İndeksi                                          |
| <b>ASC</b>     | Speck-Like Protein                                           |
| <b>IL</b>      | İnterlökin                                                   |

## ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 2.1.</b> AAA Patogenezi .....                                                          | 4  |
| <b>Şekil 2.2.</b> FGF23 Etkileri .....                                                          | 22 |
| <b>Şekil 2.3.</b> FGF23 -/- Olan Ratlarda Gelişen Erken Yaşlanma ve Diğer Sistemik Etkiler..... | 24 |
| <b>Şekil 2.4.</b> Membran Klotho ve Sekrete Edilen Klotho.....                                  | 25 |
| <b>Grafik 4.1.</b> Atak Şekilleri .....                                                         | 32 |
| <b>Grafik 4.2.</b> MEFV Analizi .....                                                           | 32 |

## TABLÖLAR

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1:</b> Endotel Fonksiyonlarının Göstergesi Olarak Kullanılan Testler .....                                     | 19 |
| <b>Tablo 4.1:</b> Demografik Veriler .....                                                                                | 30 |
| <b>Tablo 4.2:</b> AAA Hastalarının Bazı Özellikleri .....                                                                 | 31 |
| <b>Tablo 4.3:</b> Hasta Ve Kontrol Grubunda Biyokimyasal Bulguların Karşılaştırılması .....                               | 34 |
| <b>Tablo 4.4:</b> Serum FGF23, Serum Soluble Klotho, AAD Arasındaki İlişki.....                                           | 35 |
| <b>Tablo 4.5:</b> Hasta Ve Kontrol Grubunda İdrar Bulgularının Karşılaştırılması. ....                                    | 37 |
| <b>Tablo 4.6:</b> Serum Soluble Klotho Düzeyleri İle AAD Ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi ..... | 39 |

## 1. GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); otozomal resesif geçişli, tekrarlayan ateş, seröz membranların inflamasyonu sonucu ortaya çıkan karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artritin eşlik ettiği otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA birçok etnik grupta görülmekle beraber; Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudilerde siktir. 2005 yılı Türk AAA çalışma grubunun sonuçlarına göre hastalığın görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 gibi yüksek değerlerdedir (1).

Son yıllarda AAA'nın da dahil olduğu, tekrarlayan inflamatuvar ataklarla seyreden ve kalıtsal özellik gösteren bir grup hastalık "Otoinflamatuvar hastalıklar" başlığı altında toplanmaktadır (2-3).

AAA hastalığı binlerce yıldır Anadolu, Kafkaslar ve Ortadoğu'da var olmasına karşın 1945 yılına kadar bağımsız bir klinik antite olarak tanımlanmamıştır. Ülkemizde de 1946 yılından başlayarak tıbbi literatüre girmiştir. 1950'lerde AA tipi amiloidoza yol açtığı anlaşılmıştır. 1972'de kolşisin ile tedavi edilebileceği keşfedilmiştir. 1997 yılında MEFV geni ve bu gen tarafından kodlanan proteinin (pyrin/marenostrin) bağımsız iki ayrı grup tarafından eşzamanlı olarak keşfiyle de önemli bir hastalık haline gelmiştir. 1992'de AAA geninin 16. kromozomda lokalize olduğu saptanmıştır (4).

Belirtiler hastaların % 60'ında 10 yaşından önce, % 80-90'ında 20 yaşından önce başlar. Erkek : kadın oranı 1,5-2.0 : 1.0'dir (1). Ataklar sıklıkla 12-72 saat sürer. Ataklar sırasında vücut sıcaklığının 38,0° C'nin üzerine çıkması beklenir. Hastaların % 90'ında ateşli karın ağrısı görülür (4) . Sıklıkla dışkılama sıklığı değişmez veya kabızlık olur, ancak atakların % 10-20'sinde ishal gözlenir. Splenomegali değişik serilerde % 10-60 sıklığında rapor edilmiştir. Genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı görülür. Konstriktif perikardit, kardiyak tamponad nadirdir (5). Eklem tutulumu hastaların % 75'inde görülür. Sekelsiz düzelme AAA artritinde kuraldır. Türk çocukların % 15'inde hastalık artrit ataklarıyla başlar. Bazı olgularda diğer bulgular gelişene kadar, yıllarca tek başına artrit atakları görülebilir (6).

AAA hastalığında tanı klinik bulgular, aile öyküsü, diğer herediter periyodik ateş sendromlarının dışlanması ve kolşisine yanıt ışığında konulabilir. Bu amaçla Tel-Hashomer ve Livneh AAA tanı kriterleri kullanılabilir (7).

FGF23 dokuda etkisini gösterebilmek için klotho kofaktörüne ihtiyaç duyar. Bu da klothonun, FGF23'ün reseptörüne bağlanıp etkilerini göstermesi için bir kofaktör olarak tanımlanmasını sağlamıştır (8). FGF23, serum soluble klotho ve fosfor tek başlarına vasküler endotel hücrelerinde gevşemeyi inhibe eder (9). FGF23 kardiyovasküler olaylarla ilişkili bir belirteç olmakla kalmayıp kronik böbrek hastalığı gibi inflamasyonla seyreden hastalıklarda da önemli bir göstergedir (10). Klotho eksikliği ve FGF23 eksikliği olan fareler yaşlanmanın hızlandığı, ateroskleroz, ektoptik kalsifikasyonlar, kemik demineralizasyonu, cilt atrofisi ve amfizem ile karakterize bir fenotip sergiler (11,12).

Endotel disfonksiyonunun aterosklerotik risk faktörleri ve stabil iskemik kalp hastalığı olan hastalar ile akut koroner sendromlu hastalarda gelecekte ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olayların bağımsız bir göstergesi olduğu bulunmuştur (13).

Kısa süreli iskemiye takip eden kan akımı artışı durumunda endotel NO salgılayarak cevap vermekte, bu da AAD'ye neden olmaktadır. Buradan hareketle ultrasonografiden yararlanarak AAD'nin hesaplanması sağlanmıştır. Bu yöntem özellikle brakial arterde olmak üzere radial ve femoral arterlerde de kullanılabilir (14).

Biz bu çalışmada; AAA hastalığı tanısı ile kliniğimizde takip ettiğimiz hastaların prospektif olarak yaş, cins dağılımı, epidemiyolojik özellikleri, FGF23, serum soluble klotho düzeylerinin AAD yöntemiyle ölçülen arteriyel sertlik ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Çalışmamızın ikincil amacı olarak bu belirteçlerin olası kardiyovasküler olayların erken tanısı ve prognozunun öngörülmesinde prediktif bir parametre olup olamayacağını araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

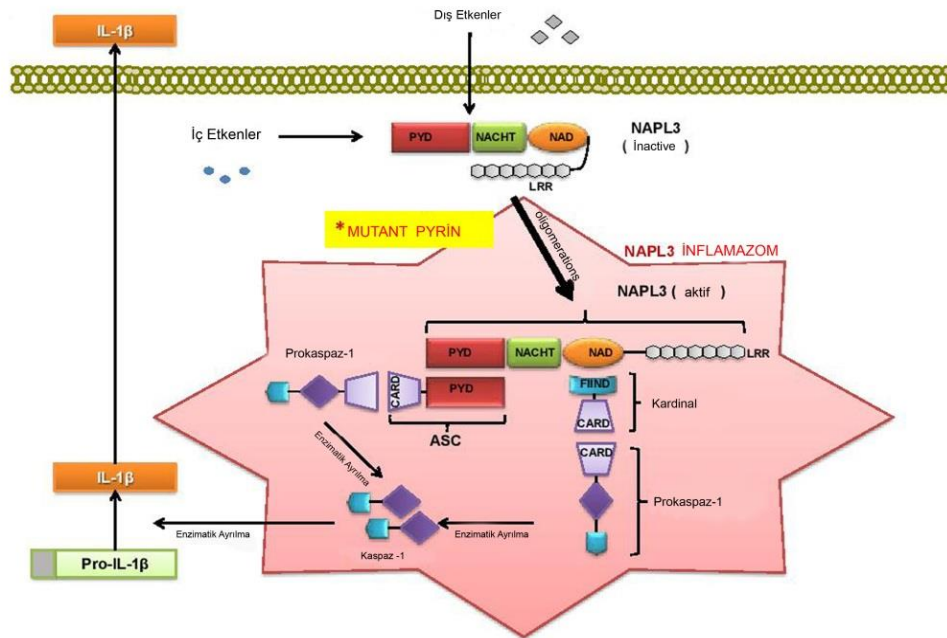
Son yıllarda AAA'nın da dahil olduğu, tekrarlayan inflamatuvar ataklarla seyreden ve kalıtsal özellik gösteren bir grup hastalık "Otoinflamatuvar Hastalıklar" başlığı altında toplanmaktadır. Bu hastalıkların en önemli ortak özellikleri ailevi geçiş göstermeleri, spontan inflamatuvar ataklarla seyretmeleri ve otoimmün hastalıklarda gözlenen yüksek titrelili otoantikorların ve antijene özgül T hücrelerinin bu hastalarda saptanamamasıdır. İnflamatuvar ataklar çoğunlukla ateş yükselmesine yol açmaktadır. AAA, Tümör Nekroz Faktör Reseptörü İle İlişkili Periyodik Sendrom gibi Herediter Periyodik Ateş Sendromları (HPAS) yanında Familial Ürtikeryel Sendromlar, bir kompleman sistemi bozukluğu olan Herediter Anjioödem ve granülomatoz bir hastalık olan Blau Sendromu da Herediter Otoinflamatuvar hastalıklar grubuna dahil edilmiştir. HPAS içinde ilk tanımlanan AAA'dır. Son zamanlarda kompleks bir kalıtım özelliği gösteren Behçet Hastalığı, İdiyopatik Pulmoner Fibrozis ve kazanılmış bir hastalık olan PFAPA Sendromunu (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenopati) da otoinflamatuvar hastalık sınıflamasına dahil etmek eğilimi oluşmuştur. Otoinflamatuvar hastalıklar kategorisinde yer alan HPAS aşağıda özetlenmiştir (2-3).

#### HPAS

1. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)
2. Hiperimmünoglobulinemi D Sendromu (HIDS)
3. Tümör Nekroz Faktör Reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)
4. Familial Soğuk Otoinflamatuvar Sendromu (FCAS)
5. Muckle-Wells Sendromu (MWS)
6. Kronik İnfanitil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom / Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık (CINCA/NOMID)

### 2.1.1. Patogenez

16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) yer alan MEFV geni pyrin/marenostrin adı verilen ve 781 aminoasitten oluşan bir proteini kodlar. Çoğunluğu olgun nötrofillerde sentezlenen bu proteininin inflamasyon mediatörlerini baskılayıcı rolü olduğu düşünülmektedir (5). Eklemlere olan minör travmalar ve çeşitli sitokinlere bağlı stresin neden olduğu inflamatuvar yanıt normal pyrin varlığında inhibe edilebilirken AAA'lı hastalardaki mutant pyrinin varlığında bu cevabın kontrol edilemediği sanılmaktadır (15).



Şekil 2.1. AAA Etyopatogenezi (16)

Pyrin proteininin sitoplazmada apoptoz ve inflamasyon kontrolünden sorumlu inflamazom kompleksinde görev aldığı gösterilmiştir (17). Bu görevin, amino ucundaki pyrin bölgesinin, diğer pyrin bölgesi içeren proteinlerle homotipik etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Pyrin proteini, amino ucundaki pyrin bölümü ile, bir adaptör protein olan ASC proteininin pyrin bölgesine bağlanır. Bu sayede, ASC proteininin kriopyrin ve diğer proteinlerle etkileşerek kaspaz-1 (CASP1) enzimini aktive etmesini engeller (15). Kaspaz-1 hem interlökin-1β (IL- 1β)

sitokininin proteolitik aktivasyonundan, hem de apoptoz yolunun uyarılmasından sorumludur (18). Bozulmuş pyrin fonksiyonunun IL-1 $\beta$  üzerinden yürüyen inflamasyon kaskadında ve kaspaz-1 üzerinden yürüyen apoptoz yolunda düzensizliklere yol açtığı ve bu durumun AAA patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (19,20).

Günümüzde en çok kabul gören hipotez, atakların inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki bir bozukluktan kaynaklandığıdır. Normalde peritoneal ve sinoviyal sıvılar komplemanın C5a fragmanının kemotaktik aktivitesini engelleyen inhibitör bir protein taşırlar. Bu proteinin işlevi, normal koşullarda çeşitli nedenlerle aktive olan C5a'yı nötralize etmek ve inflamasyonu aşırıya kaçmadan kontrol altında tutmaktır. Eksikliğinde seröz zarlarda inflamasyon ortaya çıkar (21).

Yapılan çalışmalarda da hastaların eklem ve peritoneal sıvı örneklerinde C5a inhibitör aktivitesi saptanmamıştır (21). Bu gende oluşan mutasyonlar, pyrin/marenostrin molekülünde yapısal değişiklikler oluşturup bu proteinin inflamasyondaki baskılayıcı işlevini ortadan kaldırmaktadır. Hastalığın ataklar halinde olmasının sebebinin, mutasyona uğramış bu molekülün normal koşullarda işlevini görmesi, ancak bazı durumlarda (örneğin stres) inflamasyonu engelleyememesinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (22).

### 2.1.2. Genetik

AAA ile ilişkili birçok mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülen 5 mutasyon M694V (Türk, Ermeni ve Yahudilerde en sık), M680I (Ermenilerde en sık), M694I (Araplarda en sık), E148Q (Avrupalılarda ve Türk taşıyıcılarda en sık görülen mutasyon, ılımlı fenotip ile ilişkili), V726A (ılımlı fenotip ile ilişkili) olup bu mutasyonların çoğu ekzon 2 ve 10 üzerinde yer almaktadır (23). Türklerde görülen en sık mutasyon M694V'dir (24).

Türkiye'de verilerinin toplanması 2001 yılında tamamlanan çok merkezli bir çalışmada en sık görülen mutasyonlar M694V olup bunu M680I ve V726A izlemektedir. M694V, M680I ve V726A mutasyonlarının alel frekansları sırasıyla %51, %14 ve %9'dur (25).

### 2.1.3. AAA'nın Klinik Özellikleri

#### 2.1.3.1. Başlangıç Yaşı, Cinsiyet

Belirtiler hastaların % 60'ında 10 yaşından önce, % 80-90'ında 20 yaşından önce başlar. Belirtiler nadir olarak yaşamın ilk aylarından itibaren başlayabilir. Belirtilerin başlangıcı 40 yaşından sonra ise AAA tanısı oldukça şüphelidir. Erkek: kız oranı 1,5–2.0: 1.0'dir. Atakları hafif şiddette olan hastalar daha geç yaşlarda tanı alırlar (4).

Ataklar sıklıkla 12–72 saat sürer. Bu süre artrit ve miyaljide daha uzundur. Atak sırasında ortaya çıkan belirti ve bulgular kişiler arası farklılık gösterir. Aynı kişilerin farklı ataklarında ve aynı ailenin üyeleri arasında da farklılıklar vardır. Bazı klinik bulgular ataklar ile ilişkiliyken, egzersize bağlı miyalji gibi bulgular atak ile ilişkisiz olabilir (4).

#### 2.1.3.2. Ateş

Ataklar sırasında vücut sıcaklığının 38,0°C'nin üzerine çıkması beklenir. Seyrek olarak hafif ateş veya ateşsiz ataklar gözlenir. Ateş tipik olarak aniden yükselir, bir süre plato çizer, ardından keskin bir düşme gözlenir. Tek başına tekrarlayan ateş AAA'nın veya diğer tekrarlayan ateşle seyreden hastalıklardan birinin belirtisi olabilir (4).

#### 2.1.3.3. Gastrointestinal Sistem Belirtileri

Hastaların %90'ında ateşli karın ağrısı görülür (4). Ağrı lokalize başlayabilir, ancak çabucak yaygınlaşır, seyrek olarak lokalize kalır. Hasta bu dönemde yatakta, hareketsiz kalmayı tercih eder, fleksiyon pozisyonunda kalır. Muayenede karın hassastır, irritasyon bulguları vardır. Sıklıkla dışkılama sıklığı değişmez veya kabızlık olur, ancak atakların %10-20'sinde ishal gözlenir. Tanı güçlüğü durumunda hasta yatırılıp izlenir. Bazen apendektomi yapılması gerekli olabilir (5).

Nadiren kronik abdominal hastalık görülür. Bu vakalarda asit, sklerozan peritonit saptanır. Splenomegali değişik serilerde %10–60 sıklığında rapor edilmiştir. Splenomegali sıklıkla inflamasyona ikincildir, nadiren amiloidoza bağlıdır. Kolşisin kendisi (%10–20) kronik diyare ve karın ağrısına neden olabilir. Ayrıca terminal

dönemde, gastrointestinal sistem amiloidozuna bağlı malabsorbsiyon nedeniyle düzeltilemeyen diyare gözlenebilir (1).

#### **2.1.3.4. Göğüs Ağrısı**

Vakaların %40'ında genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı görülür. Hasta sık ve derin olmayan, plevral zar irritasyonu yaratmayacak şekilde nefes alır. Vakaların %2.4'ünde perikardit görülür (1). Tekrarlayan perikardit çok nadiren rapor edilmiştir. Konstrüktif perikardit, kardiyak tamponad nadirdir. Diğer serozal yüzeylerin sık tutulmasına rağmen perikardın nadir tutulumunun nedeni henüz aydınlatılamamıştır (1) .

#### **2.1.3.5. Eklem Tutulumu**

Eklem tutulumu hastaların %75'inde görülür (6). Genellikle kendiliğinden ortaya çıkar. Bazen travma ve uzun süreli egzersiz bunu tetikleyebilir. Alt ekstremitenin büyük eklemlerini tutan monoartrit kısa sürelidir. Kırmızı, ağrılı, sıcak eklemle karakterizedir. Vakaların % 5'inden azında diğer eklemler tutulur. Sakroileit, temporomandibular eklem tutulumu, boyun, bel ağrısı görülebilir (26). Tek başına artrit vakaların % 1'inde görülebilir. Sekelsiz düzelme AAA artritinde kuraldır, ancak kronik bir artritte kalça ve nadiren diğer eklemlerde kalıcı hasarlar nedeniyle eklem replasmanı gerekli olabileceği yazılmıştır. Bazı vakalarda sadece artralji gözlenebilir (5).

#### **2.1.3.6. Kas Tutulumu**

Uzamış Febril Miyalji son yıllarda tanımlanmıştır. 6 haftayı bulan, diğer belirti ve bulguların aksine kolşisinle önlenemeyen ve NSAİİ'lara yanıt vermeyen miyalji görülür. Hastalar prednisolon tedavisinden yarar görürler. Patogenezinde otoimmünitenin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Ig düzeyinde yükseklik, vaskülitik döküntü, glomerulonefrit eşlik ettiği bildirilmiştir. Hastalarda ayrıca egzersizle ortaya çıkan ve ateşin eşlik etmediği, dinlenme ile düzelen ayak ve baldır ağrısı, kas ağrısı, fibromiyaljiye eşdeğer diğer belirtiler görülebilir. Kas enzimleri, elektromiyografi, kas biyopsileri normaldir (27) .

### 2.1.3.7. Deri Tutulumu

Birçok deri bulgusu tanımlanmıştır. Ancak Erizipel Benzeri Eritem hastalığa özgüdür. Diz altında ön yüzde veya ayak sırtında 10–15 cm çaplı ödemli, kızarıklık, ağrılı ve sıcak lezyonla karakterizedir (28) .

### 2.1.3.8. Vaskülit

AAA’lı hastalarda HSP ve PAN gibi vaskülitik patolojilerin eşlik ettiği görülebilir. Karın ağrısı, ateş, döküntü, hematüri üç hastalık için de ortak bulgulardır. HSP ve PAN gibi klasik vaskülitler AAA hastalarında sırası ile %7.2 ve %0.9 gibi, genel topluma göre yüksek oranlarda bildirilmiştir (28).

### 2.1.3.9. Amiloidoz

Amiloidoz dokularda protein yapıda bir madde olan amiloid birikimi ile karakterizedir. Amiloidoz biriken proteinin özelliğine göre iki sınıfa ayrılır. Primer amiloidoz AL (Amiloid Light Chain-hafif zincir amiloid) Ig hafif zincirlerinden oluşur. Sekonder amiloidoz ise AA (nonimmunglobulin) proteinden oluşur. Bu protein inflamasyona yanıt olarak karaciğerde sentez edilen Serum Amiloid A’nın terminal parçasıdır. AAA’da AA tipi amiloidoz görülür (29). Benzer şekilde, serum amiloid A’nın genetik kodlamasındaki polimorfizm gibi genetik faktörler sekonder amiloidozda da etkindir (30).

AAA’nın en ciddi ve ölümcül komplikasyonu nefropatik tip AA amiloidozistir ve tedavi edilmeyen hastaların çoğunda (%90) 40 yaşına kadar amiloidoz gelişir (30). Hasara uğramış dokularda SAA düzeyi çok fazla arttığı için (100-1000 kat) SAA’nın görevinin tamir mekanizması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Birbirine bağlı üç SAA geni (SAA1, SAA2, SAA4) kromozom 11 üzerinde yerleşmiştir. Dokularda depolanan AA fibrilleri daha çok SAA1’den köken almaktadır (31).

AAA’nın nefropatik amiloidozunun son dönem böbrek yetmezliğinden önce prelinik, proteinürik, nefrotik ve üremik olmak üzere 4 evresi mevcuttur. Amiloidoz gelişirken erken dönemde idrarda proteinüri görülmektedir. Bu nedenle AAA’lı hastalarda tam idrar tetkikinin mutlaka düzenli aralıklarla izlenmesi gerekir. Proteinüri tespit edilen hastalarda biyopsi ile mutlaka amiloidoz gösterilmelidir. Bu amaçla renal, rektal ya da gingival örnekleme yapılabilir. Bir çalışmada amiloidoz böbrek

biyopsisinde %88, rektal biyopside %75 ve gingival örneklemede de %19 oranında gösterilmiştir (32).

Amiloidozun ileri evrede görüldüğü olgular fenotip 1, ilk bulgu olarak görüldüğü olgular fenotip 2 olarak adlandırılır. AAA amiloidozunda böbrek dışında adrenal (adrenal yetmezlik), mide-barsak (emilim bozukluğu, ishal), dalak (splenomegali), karaciğer (hepatomegali, KCFT’de bozulma), tiroit (guatr, hipotiroidi), nadiren kalp (restriktif kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği), akciğer ve testislerde amiloid birikimi meydana gelebilmektedir (32).

Çoğu genotip-fenotip ilişkisi çalışması homozigot M694V mutasyonunun amiloidoz gelişim riskini artırdığını ortaya koymuştur. Halen Türkiye’de bu nedenle ölüm oranı %12.9 dur (32). Reaktif AA amiloidoz AAA’nın en yıkıcı komplikasyonudur ve amiloidoz tedavi almayan veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda oluşmaya devam eder. Son zamanlarda, Türkiye’deki büyük bir çalışma dizisinde prevalansı %12.9 (33) ve meta analiz AAA veritabanında %11.4 olarak rapor edilmiştir (34). Yoğun enflamasyonun olduğu hastalarda sekonder amiloidoz gelişir. AAA teşhisinde geç kalınması, pozitif aile amiloidoz öyküsü, M694V homozigotluğu ve serum amiloid A’ nın polimorfizminin amiloidoz gelişiminde risk faktörleri olduğu ileri sürülmüştür (33-35). M694V’den başka mutasyonlarda da bu komplikasyona eğilim görülmüştür (36).

#### **2.1.4. Laboratuvar Bulguları ve Radyolojik Görüntüleme**

##### **2.1.4.1. Kan**

Atak dönemlerinde fibrinojen, CRP, serum amiloid A, lökosit sayısı, sedimantasyon yükselir. Atak sonrası dönemde normal seviyelerine inerler. Tanı açısından önemlidir. AAA’lı hastalarda yükselmiş serum amiloid A birkaç nedenden dolayı önemlidir. Öncelikle, tekrarlayan yüksek serum amiloid A değerlerinin (1000mg/l den fazla) eşlik ettiği hastalık sayısı çok az olduğundan doğrudan teşhise işaret eder (21). Bazı hastalarda bu akut faz reaktanları sadece ataklar sırasında değil, atak aralarında, asemptomatik dönemde de yüksek seyretmeye devam edebilir. Çünkü asemptomatik dönemde de devam eden subklinik bir inflamasyon mevcuttur (37).

Korkmaz ve arkadaşları tüm akut faz proteinlerinin AAA atakları sırasında aynı şekilde yanıt vermediklerini, atak sonrasında ise bazı akut faz reaktanlarının

seviyelerinin azalmasına karşın sağlıklı bireylere göre hastalarda yüksek olduğunu böylece atak aralarında subklinik inflamasyon olduğunu ilk kez bildirmişlerdir (38). Lahman ve arkadaşları MEFV heterozigotlarda uzamış bir süreçte sağlık ve hastalık dönemleri esnasında serum amiloid A ve hs-CRP üretiminin artmasını daha önceki çalışmalara paralel olarak saptamışlardır. TNF- $\alpha$ , IL-1, interferon atak döneminde yükselir (39).

#### **2.1.4.2. İdrar**

Genellikle idrar analizi amiloidozu olmayan hastalarda normaldir. Atak döneminde proteinüri ortaya çıkabilir. Amiloidoz durumunda proteinüri aşık olur, nefrotik düzeye ulaşabilir. Vakaların çok az bir kısmı izole hematüri ile başvurabilir (5).

#### **2.1.4.3. Eklem Sıvısı**

Sinoviyal sıvı bulanıktır, 100.000/mm<sup>3</sup> düzeyine ulaşan lökosit görülebilir. Çoğunluğu polimorfonükleer hücrelerdir. Eklem sıvısı sterildir (5).

#### **2.1.4.4. Görüntüleme**

Hastalığa özgül görüntüleme bulgusu yoktur. Peritonit, plörit, artrit bulguları AAA dışındaki hastalıklarla benzerlik gösterir (6) . Uzun süreli artrit vakalarında osteoporoz, skleroz, eklem aralığında daralma, erozyon, kronik artrit vakalarında aseptik nekroza benzer görüntüler elde edilebilir (6). Amiloidozlu böbrekler normalden büyüktür. Bilgisayarlı tomografi ile nefrotik dönemde hipodens, üremik dönemde hiperdens olarak görüntülenir (5).

#### **2.1.4.5. Genetik Analiz**

MEFV geninin kullanıma girmesi ile bazı vakalarda kesin tanı mümkündür. Ancak kesin tanı halen klinik olarak konulur. Ayrıca tanımlanan mutasyon sayısının fazla olması nedeniyle, tanının mutasyon analizlerine dayandırılması için, tüm mutasyonların hastada olup olmadığına bakılması gerekir ki, bu yaklaşım maliyeti belirgin olarak artırır. Otozomal resesif kalıtım nedeniyle tanı için her iki allelde de mutasyon olmalıdır (1).

### 2.1.5. AAA Tanı Kriterleri

AAA tanısı klinik verilere dayanılarak konulur. Bu amaçla Tel-Hashomer ve Livneh AAA kriterleri kullanılabilir (7).

Tel-Hashomer Tanı Kriterleri:

Majör kriterler

1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. AA tipi amiloidoz
3. Kolşisin tedavisine yanıt

Minör kriterler

1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritem
3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü

Tel-Hashomer tanı kriterlerinde öykü, soy geçmişi, klinik bulgular ve hastanın kolşisin tedavisine verdiği yanıtlar esas alınarak major ve minör kriterler belirlenmiştir.  $\geq 2$  major kriter veya 1 major+ 2 minör kriter ile kesin tanı konulur. 1 major+ 1 minör kriter varlığında ise AAA tanısı muhtemeldir.

Livneh tanı ölçütleri:

Majör kriterler (Tipik ataklar)

1. Yaygın peritonit
2. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)
3. Tek taraflı plörit veya perikardit
4. İzole ateş
5. Atipik karın ağrısı

Minör kriterler

1. Göğüs
2. Eklem
3. Egzersiz sonrası bacak ağrısı
4. Kolşisin tedavisine iyi yanıt

### Destekleyici kriterler

1. Uygun etnik köken
2. Aile hikayesi
3. Başlangıç yaşı <20
4. Ciddi yatak istirahati gerektiriyor olması
5. Kendiliğinden remisyona girmesi
6. Ataklar arasında belirti olmaması
7. Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasında anormallikle olan inflamatuvar yanıt (beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A, fibrinojen)
8. Epizodik hematüri/proteinüri
9. Karın ağrısı nedeni ile yapılan ancak sonuçsuz laparotomi ve apendektomi öyküsü
10. Anne-baba akrabalığı

Daha sonra geliştirilen Livneh ise Tel-Hashomer Kriterleri'nden farklı olarak hastanın atakları tipik ve atipik olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca başlangıç yaşı, etnik köken, atak özellikleri ve bazı laboratuvar verileri de destekleyici kriterler olarak sınıflandırılmıştır (39).

- Tipik ataklar: (belirtilen üç parametrenin de olması gereklidir.)
  1.  $\geq 3$  kez
  2.  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ateşli
  3. 12–72 saat arasında süren ataklar
- Atipik ataklar (belirtilen özelliklerden (1-5) en az birinin olması ve karın ağrısı veya göğüs ağrısı veya eklem tutulumu olması)
  1. Vücut sıcaklığı  $< 38.0^{\circ}\text{C}$
  2. Olağandan kısa veya uzun (ancak 6 saatten kısa, 7 günden fazla değil)
  3. Peritonit bulgusu yok
  4. Lokalize abdominal atak
  5. Kalça, diz, ayak bileği dışında artrit

Genetik analizin arada kalınan hastalarda yapılmasında yarar vardır. Tekrarlayan ateş öyküsü olan hastaların önemli bir kısmı aile öyküsü ve klinik

özellikleri ile tam bir tanıya oturtulamadıkları gibi, bazen genetik test de doktoru yönlendirmeyebilir. Tekrarlayan ateş ile başvuran hastalarda enfeksiyon ve neoplastik hastalıklar dışlandıktan sonra siklik nötropeni de akla getirilmelidir. Diğer otoinflamatuvar hastalıklardan ayırıcı tanı için klinik bulguların dikkatli sorgulanması, akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi aile ağacının çıkarılması önemlidir.

Diğer bir tanı yöntemi ise kolşisin tedavisine verilen yanıttır (40). Bu yöntemde AAA tanısı düşünülen hastaya 1mg/gün dozunda kolşisin başlanır, 6 ay süreyle hasta izlenir.

- Bu süre içinde hastanın atakları devam ederse sırasıyla 1,5 mg/gün, 2 mg/gün dozlarına çıkılır.
- Altı ay süreyle atak olmadığı görüldüğünde tedavi kesilir.
- Tedavi kesildikten sonra 1 yıl içinde atak tekrarlırsa AAA tanısı konulur, tekrarlamazsa test yardımcı değildir.
- 2 mg/gün dozunda kolşisin kullanılmasına rağmen ataklar sürerse test yardımcı değildir.

#### **2.1.6. Ayırıcı Tanı**

Birçok sistemle ilgili belirti ve bulguları olması ve bunların farklı kombinasyonları ile kendini göstermesi nedeniyle AAA'nın ayırıcı tanısında birçok hastalık akla gelir (3) .

Kalıtsal tekrarlayan ateşler başlığı altında AAA, HIDS, TRAPS, NOMID/CINCA, MWS, FCAS sayılır. Kalıtsal tekrarlayan ateşler ve PFAPA Sendromu otoinflamatuvar hastalıklardır (3).

##### **2.1.6.1. HIDS**

OR bir hastalıktır. Avrupalılarda görülür. Ataklar 3–7 gün sürer. MVK (12q24) genindeki bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkar, IL- $\beta$  sekresyonu etkilenmiştir. Döküntü sıktır, lenfadenopati, atak anında Ig D düzeyinin yüksek ( $> 100$  U/L) olması ve idrar mevalonik asit düzeyinin artması tanıya yardımcıdır, amiloidoz çok nadirdir (41).

##### **2.1.6.2. TRAPS**

OD bir hastalıktır. Birçok etnik grupta görülür. Ataklar sıklıkla 1 haftadan uzundur. TNFRSF1A (12p21) genindeki bozukluğa bağlı ortaya çıkar. Periorbital

ödem, gezici miyalji ve döküntü tanıda yardımcıdır, amiloidoz vakaların % 10'unda görülür (3).

#### **2.1.6.3. NOMID/CINCA**

Artrit distal eklemleri simetrik olarak tutar, progresyon ve deformite gözlenir. Geniş kafatası, kısa ekstremiteler ve çomak parmak gibi iskelet anomalileri görülür. Büyüme geriliği, boy kısalığı, hafif hepatosplenomegali, mental retardasyon, konvulziyon, spastisite, papil stazı, optik atrofi, konjunktivit, üveit diğer bulgulardır. Bunlara ek olarak birkaç gün süren ateş atakları olur (41).

#### **2.1.6.4. MWS**

Hastalarda ateş, artrit, miyalji, karın ağrısı, konjunktivit, ürtiker görülür. Sonraki yıllarda bilateral sensorinöral tipte sağırılık görülür. Hastaların % 26'sında AA tipi amiloidoz gelişmiştir. Hastalık OD kalıtım gösterir (1q44). Bilinen bir tedavisi yoktur (41).

#### **2.1.6.5. FCAS**

Sıklıkla Avrupalılarda görülür. Ataklar soğukla tetiklenen ateş ve ürtiker şeklinde ortaya çıkar. İşitme kaybı yoktur (42).

#### **2.1.6. 6. PFAPA Sendromu**

Bu hastalıkta tekrarlayan ateş, boğaz ağrısı, faringeal hiperemi hipertrofik tonsiller, oral ülserler ve lenfadenopatiler görülür. Hastalar 20 yaşın altındadır. Ateş dönemi 24–48 saat kadar sürer. Steroide yanıt dramatiktir. 20–40 mg steroid sonrası 2–4 saatte remisyona ulaşılır (43).

#### **2.1.6.7. AAA ve Spondilartropati**

AAA'lı hastalarda sakroileit sıklığının artmış olduğu bir süredir bilinmektedir. Hastalarda HLA B27 pozitifliği her zaman bulunmaz (26).

AAA-Ankilozan Spondilit birlikteliği çoğunlukla erkeklerde görülür. Öncelikle AAA, Ankilozan Spondilit'e göre daha erken yaşta başlar. Radyolojik olarak, kalça ve sakroiliak eklemlerde bulgular olur. Oysa vertebral değişiklikler minimaldir. AAA'daki kalça tutulumu, Ankilozan Spondilit'in kalça tutulumuna benzerlik gösterir (44).

## 2.2. Endotel Yapısı ve Fonksiyonu

Damar iç çeperini tek sıra yassı hücreler şeklinde döşeyen endotel tabakası insan vücudunun sahip olduğu en büyük organ olarak tarif edilebilir. İnsanlarda vasküler sistem yaklaşık 1000 m<sup>2</sup> lik bir yüzey alanına sahiptir (45). İlk zamanlarda endotel tabakası, kanın damar içinde akışına olanak veren mekanik bir bariyer olarak kabul edilmesine rağmen yapılan çalışmalar endotelin yapısal fonksiyonlarının yanında, işlevsel fonksiyonlarının da olduğunu göstermiştir. Endotel tabakası çevresinde gelişen fiziksel ve kimyasal değişikliklere cevap olarak bir endokrin organ görevi de üstlenerek biyolojik olarak aktif çeşitli molekülleri ve proteinleri sentezler. Salgılanan bu mediyatörler; damar tonusunun sağlanmasında, hücre çoğalmasında ve aterosklerotik plak oluşumunda görev alan hücrelerin aktifleşmesine ve subintimal bölgeye yönlendirilmesine sebep olur. Endotel sahip olduğu bu özellikleri sayesinde normal hemostazda ve ateroskleroz gelişiminde önemli görevler üstlenen yapısal, parakrin, otokrin ve endokrin özellikleri olan bir organ olarak tanımlanabilir (46).

Endotel başlıca vazodilatör olarak NO salgılamakla birlikte daha az vazodilatör etkisi olan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) salgılamaktadır (47).

Endotel vazodilatatör mediyatörler dışında; anjiyotensin II, prostaglandinler, trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi vazokonstriktör mediyatörler de salgılar. Asetilkolin ile endotelden NO salınımının gösterilmesinin ardından bradikinin, serotonin, adenosindifosfat (ADP), adenosintrifosfat (ATP), vasopressin, endotelin, substans-P, trombin gibi birçok farmakolojik ajanın endotelden NO, EDHF, PGI<sub>2</sub> salgılattığı gösterilmiştir (48). Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptir. Düz kas üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece birçok vazoaaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotel parçalandıysa veya uygun şekilde çalışmıyorsa söz konusu ajanların damar üzerindeki etkisi vazokonstriksiyon olacaktır (49).

Endotelden salınan NO vasküler düz kas hücrelerinde guanilat siklaza bağlanarak c-GMP oluşumunu artırır, bu sayede azalan hücre içi kalsiyum düz kas hücrelerinin gevşemesine aracılık eder. NO ile sağlanan vazodilatasyon, koroner shear stresinde gözlenen sıklık ve pulsatil değişiklikler ile artış gösterir. NO salınımına sebep olan diğer faktörler; histamin, endotelin ve bradikinin gibi otokoidler, trombin, serotonin ve ATP gibi trombositlerden salınan mediyatörlerdir. NO bağımlı vazodilatasyon, birçok hastalık sürecinde ve koroner arter hastalığı risk faktörleri varlığında bozulur. NO aracılı vasodilatasyonun engellenmesi oksidatif strese cevaben salınan süperoksit anyonları vasıtasıyla gerçekleştirilmektedir (50).

Endotel tarafından salınan EDHF damar düz kas hücrelerini hiperpolarize edip,  $Ca^{+2}$  ile aktive edilen  $K^{+}$  kanallarının açılmasını sağlayarak arter dilatasyonuna katkıda bulunur. EDHF'in küçük damarlar (rezistan arterler) üzerinde olan etkisi büyük damarlardakinden daha fazladır. Bunun tersine NO'nun etkisi ise daha çok büyük damarlar üzerinedir, nitekim küçük arteriyollerde NOS aktivitesi daha düşüktür (51).

Oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber araşidonik asit metabolizmasının sitokrom p-450 epoksijenaz yolağı ile oluşan bir metaboliti olduğu düşünülmektedir (52).

Endotelin'in tonus üzerindeki etkisi vazodilatasyon ile sınırlı değildir, endotelin adı verilen (ET-1, ET-2 ve ET-3) peptidler sayesinde vazokonstriksiyona da sebep olur. Vazodilate edici etkileri çabuk başlayıp çabuk biten endotel kaynaklı vazodilatörlere kıyasla endotelinin yarattığı vazokonstriktör etki uzun sürelidir (53). Endotelin yapısal bütünlüğü sağlayıcı ve koroner tonusu düzenleyici özelliklerinin yanında kan tarafından taşınan ve dokuların normal fonksiyonlarını sürdürmesi için gerekli olan besinlerin ve oksijenin hücrelere taşınmasına selektif geçirgenlik özelliği sayesinde aracılık eder (54).

Geçirgenlik özellikleri sadece besinler ve oksijen ile sınırlı olmayan endotel, inflamatuvar hücrelerin ve mediyatörlerin de damar duvarına geçişine izin verir. Endotel hücreleri VCAM-1, ICAM-1, selektinler gibi adhezyon moleküllerini barındırır, MCP-1 gibi kemoatraktan molekülleri salgılayarak aterosklerotik plak gelişimine katkıda bulunur. Bu sayede aterosklerotik plağın oluşumu ve gelişmesinde önemli rolleri olan hücrelerin ve lipitlerin intima tabakasında birikmesini sağlar (55).

Vazodilatatör özelliklerinin yanında NO lökosit adezyonunun, düz kas hücrelerinin göçünün ve çoğalmasının engellemesine aracılık eder (54,55). Aynı şekilde EDHF'nin de damar tonusu üzerindeki etkilerine ek olarak antiinflamatuvar özelliklerinin olduğu gösterilmiştir. NO'de olduğu gibi EDHF'nin de normal fonksiyon gösteren endotel için önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. EDHF ve NO'nun anti-aterojenik etkilerine nazaran endotel tarafından salgılanan bir diğer mediyatör endotelin ise düz kas hücre proliferasyonunu uyarır, vasküler yeniden şekillenmeye ve lökosit adhezyonuna katkıda bulunur (56).

Endotel tabakası; üzerinde bulunan heparan sülfat ve trombomodulin gibi moleküller sayesinde kanın damar içinde pıhtılaşmasını engelleyen antitrombotik özelliklere sahiptir. Trombine bağlanıp protein C ve protein S'in aktivasyonuna neden olan trombomodulin, endotel hücrelerinin antitrombotik özelliğine katkıda bulunur. Diğer birçok olumlu özelliklerinde olduğu gibi NO, pıhtı oluşumunun engellenmesinde de görev alarak trombosit aktivasyonunun ve agregasyonunun önlenmesinde rol alır (57).

Fizyolojik olarak endotel hücreleri; NO, PGI<sub>2</sub> ve endotelin gibi mediyatörler salgılayarak ve anjiyotensin II aktivitesini kontrol ederek düşük oksidatif stres seviyesini ve gevşek vasküler tonüsü sürdürür (48). Endotel bunlara ek olarak yukarıdaki bölümlerde anlatıldığı gibi vasküler geçirgenliği, trombosit ve lökosit adhezyon ve agregasyonunu aktif bir şekilde düzenler. Ancak damar duvarının endotelial regülasyonu ile dengede olan bu durumu, birçok farklı olayla değişebilir. Sonuçta endotel, çeşitli zararlı uyarılara cevaben fenotipik modülasyona uğrar. "Endotel disfonksiyonu" adı verilen bu durum, çalışan sağlıklı endotel hücrelerindeki hemostatik mekanizmaların bozulması veya kaybıyla karakterizedir. Bu patofizyolojik durumda adhezyon moleküllerinin ekspresyonu, proinflamatuvar ve protrombotik faktörlerin sentezinin artması, oksidatif stresin yükselmesi söz konusudur. Bütün bunlar, bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyonunda içinde bulunduğu farklı fonksiyonel sonuçlara yol açar (58).

Bugünkü kanıtlar endotel disfonksiyonunun, aterosklerotik sürecin erken dönemlerinde oluştuğunu ve aterosklerotik plağın oluşumuna, progresyonuna ve komplikasyonlarına katkıda bulunduğunu göstermektedir (59). Yapılan çalışmalarda

kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerine sahip ancak klinik olarak ateroskleroz kanıtı olmayan hastalarda dahi endotel disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Bunun göstergesi Ach ve bradikinin gibi endotelyal vazodilatör maddelere karşı normal endotel cevabının bozulmasıdır. Daha önceki bölümlerde tarif edilen patofizyolojik rolü ile birleştirildiğinde, bu gözlemler endotel disfonksiyonunun, risk faktörleri ile ateroskleroz gelişimi arasında ortak bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda bunu destekler şekilde endotel disfonksiyonunun, aterosklerotik risk faktörleri ve stabil iskemik kalp hastalığı olan hastalar ile akut koroner sendromlu hastalarda, gelecekte ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olayların bağımsız bir göstergesi olduğu bulunmuştur (60-62). Sonuç olarak endotel disfonksiyonu sadece aterosklerotik plak oluşumuna değil, aynı zamanda bunun klinik sonuçlarını da yönlendiren sistemik vasküler sürecin bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, kronik inflamatuvar hastalıklar ve sigara gibi risk faktörleri oluşturdıkları oksidatif stres yolu ile endotel disfonksiyonuna neden oldukları düşünülmektedir (63).

### **2.2.1. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler**

Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde ve keşfindeki ilk yaklaşım, asetilkolin gibi farmakolojik ajanlara karşı endotel bağımlı cevabın analizine odaklanmak olmuştur (46). Farklı farmakolojik ve fizyolojik uyarıları kullanarak vasküler cevabın incelenmesi (kan akımı veya damar çapının ölçülmesi ile) endotelin vazomotor fonksiyonunun değerlendirilmesinde 20 yılı aşkın bir süredir kullanılan standart bir test haline gelmiştir (58). Bununla birlikte endotele ait pek çok rolün anlaşılması ile beraber endotelin değişik fonksiyonlarını değerlendirmek için farklı yeni teknikler önerilmiştir (14). Bunların başlıcaları, inflamatuvar belirteçlerin salınması, lökosit ve trombosit etkileşimi ile ilgili olan endotelin adheziv özellikleri, tromboz ve fibrinolizisin düzenlenmesi ile ilgili faktörler, endotelyal progenitör hücreler ve bunların endotel tamiri ve damar dengesini düzenlemesi ile ilgili rollerinin incelenmesini içermektedir (64). Bu metodlar kardiyovasküler riski olan hastaların endotel disfonksiyonunun daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamıştır (65). Tüm bu yöntemler sayesinde elde edilecek endotel disfonksiyonuna ait kanıtların, gelecekteki kardiyak olayları öngörmede ve gelecekte tedaviyi

yönlendirmeye katkısı olacağı düşünülebilir. Tablo 2.1’de endotel disfonksiyonu ilişkili testler özet halinde sunulmuştur (14).

**Tablo 2.1:** Endotel Fonksiyonlarının Göstergesi Olarak Kullanılan Testler

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>İnvaziv Testler</i></b>                                                      |
| • <b>İnvaziv Koroner Testler</b>                                                   |
| — Ach Testi                                                                        |
| — Papaverin ve adenozin ile uyarılan koroner arterde akım aracılı dilatasyon (AAD) |
| — Soğuk Presör Testi                                                               |
| — Dinamik Egzersiz Testi                                                           |
| • <b>İnvaziv Önkol Testi</b>                                                       |
| — Plestismografi Metodu                                                            |
| <b><i>İnvaziv Olmayan Testler</i></b>                                              |
| • <b>Non İnvaziv Koroner Testler</b>                                               |
| — Pozitron Emisyon Tomografi                                                       |
| • <b>Noninvaziv Ultrasonografi Metodu</b>                                          |
| — Akım Aracılı Dilatasyon (AAD)                                                    |
| • <b>Nabız Dalga Analizi:</b>                                                      |
| — Aplanasyon Tonometrisi                                                           |
| • <b>Lazer Doppler Akım Ölçer</b>                                                  |

### 2.2.5. Non-İnvaziv Ultrasonografi Metodu

Shear stres, endotel hücrelerinden vazoaktif maddelerin salınımı ve vasküler tonusun regülasyonunu sağlayan temel fizyolojik uyarıdır. İn-vivo deneylerde bu stres, distal dokularda kısa süreli iskemiye takip eden kan akımı artışı ile uyandırılabilir. Endotel bu duruma NO salgılayarak cevap vermekte, bu da AAD’ye neden olmaktadır. Buradan hareketle ultrasonografiden yararlanarak AAD’nin hesaplanması sağlanmıştır (14). Bu yöntemle özellikle brakial arterde (radial ve femoral arterlerde kullanılabilmektedir) distal bölgeye uygulanan iskemik periyod sonrası meydana gelen çap değişiklikleri hesaplanmaktadır. Kullanılan ultrasonografi cihazı 2 boyutlu

görüntü, renkli ve spektral doppler, internal EKG ve yüksek frekanslı vasküler prob gibi yazılım ve donanımlara sahip olmalıdır. Bu yöntemde hasta sırt üstü yatarak brakial arter antekübital fossanın üzerinde longitudinal olarak görüntülenir. Anterior ve posterior damar duvarına ait intimanın iyi olarak gözlendiği bir segment 2D gri skala ile görüntülenir. Bu amaçla çalışma boyunca arterin aynı segmentinin görüntülenmesini sağlayan prob sabitleyicilerinin kullanılması önerilmektedir. İskemik uyarının sağlanması amacıyla tansiyon aletinin manşonu antekübital fossanın üzerinden 5 dakika boyunca şişirilir (genellikle sistolik kan basıncının  $\geq 50$  mmHg üzerinde). Manşonun söndürülmesi ile arter kan akımında yaklaşık 6 kata ulaşan geçici bir artış meydana gelir. Bu da shear stresi artırarak arterde dilatasyona sebep olur. Yöntemin uygulanmasında bazal şartlarda, manşonun şişirilmesi öncesinde ve indirilmesi sonrası 1. dakikasında (maksimum vazodilatasyon zamanı) brakial arterin 2 boyutlu görüntüleri ve doppler sinyalleri kaydedilir. AAD uyarı sonrası çapta meydana gelen değişiklik olup bazal çapın yüzde olarak değişimi şeklinde ifade edilir (66).

AAD girişimsel bir teknik değildir. Bu yöntemle aterosklerotik plakların geliştiği yer olan ileti tipi damarlarda, kardiyovasküler risk faktörlerinin etkileri değerlendirilebilir. Bu yöntem, kolay uygulanabilmesi geniş hasta popülasyonunda kullanılabilmesine olanak sağlar. Sıcaklık, işlemin günün hangi saatinde yapıldığı, diyet ve ilaçlar, menstrüel siklusun fazı operatörün deneyimi ve görüntü kalitesi gibi durumlar çalışma sonuçlarının değişmesine neden olabilen faktörlerdir (66).

### **2.3. Fibroblast Büyüme Faktörü 23 (FGF23)**

İlk olarak 2000 yılında Yamashita ve arkadaşları tarafından farelerde klonlanmıştır (67). FGF23 mineral metabolizmasını regüle eden 30 kDA ağırlığında bir proteindir. 251 aminoasitten oluşur. Geni 12. kromozomda lokalizedir (68). İntakt formu biyolojik olarak aktiftir (69). Fosforla daha öncesinde konstrükte olan endotelial düz kas hücrelerinde FGF23 vasküler kontraksiyonu artırır. Bu etki de FGF23'ün muhtemel reaktif oksijen radikallerini indüklemesine bağlıdır. FGF23 prekontrakte damarlarda doz bağımlı bir kasılmayı başlatmaktadır. FGF23 tek başına da vasküler düz kaslarda kasılmaya sebep olmaktadır ancak fosfor varlığında bu etki daha da güçlenmektedir. FGF23 konsantrasyonuna bağlı olarak sırasıyla reaktif

oksijen radikallerinin artması ve RAS, ERK yolağının aktivasyonu gerçekleşmektedir (70).

FGF23, serum soluble klotho ve fosfat tek başlarına vasküler endotel hücrelerinde gevşemeyi inhibe eder. Ancak beraber verilmeleri halinde endotele bağımlı vasküler gevşeme üzerinde anlamlı azalma olmamaktadır. FGF23 ve soluble klotho ile indüklenen vazokonstriksiyonun zayıflatılması muhtemelen NO üretiminin artırılması ile mümkündür (9).

Yüksek FGF23 düzeyi kardiyak olayları, kardiyak remodellingi ve diyabetik mikrovasküler nefropati gibi komplikasyonları artırmaktadır. FGF23 yüksekliği glomerüler hasar, azalmış renal fonksiyon ve artmış proteinüriye neden olmaktadır (71,72).

FGF23 kardiyovasküler olaylarla ilişkili olmakla kalmayıp kronik böbrek hastalığı gibi inflamasyon ile seyreden hastalıklarda da önemli bir belirteçtir (73).

FGF23 artan fosfor yüküne cevap olarak kemikte osteoblastlar tarafından salgılanır. Böbrekte NaP-2a ekspresyonunu azaltarak fosfatüri yapar. 1-alfahidroksilaz aktivitesini bloke eder. D vitamini sentezini bloke ederek diyetdeki fosforun emilimini önler (69). (Şekil 2.2) Ayrıca sodyum-fosfat(NaP-2b) kotransporter Tip 2b'yi inhibe ederek bağırsaklardan D vitamini bağımlı fosfat absorpsiyonunu azaltır (74). Bu açıdan FGF23 normal serum fosfat düzeylerinin idamesinde önemlidir. Sağlıklı bireylerde diyetle fosfat alımının FGF23 üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Bu çalışmaların bazılarında fosfat alımı ile FGF23 düzeylerinde anlamlı artış saptanmış, bazılarında ise saptanmamıştır (75-77). Normal renal fonksiyonlu hastalarda FGF23'ün aşırı üretilmesi, hiperfosfatüri, hipofosfatemi, 1,25 dihidroksivitamin D düzeylerinde düşüklük ve kemikte demineralizasyona neden olur (78). Hayvan çalışmalarında FGF23'ün paratiroid bezinde direkt etki ile PTH ekspresyonunu ve sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (79).



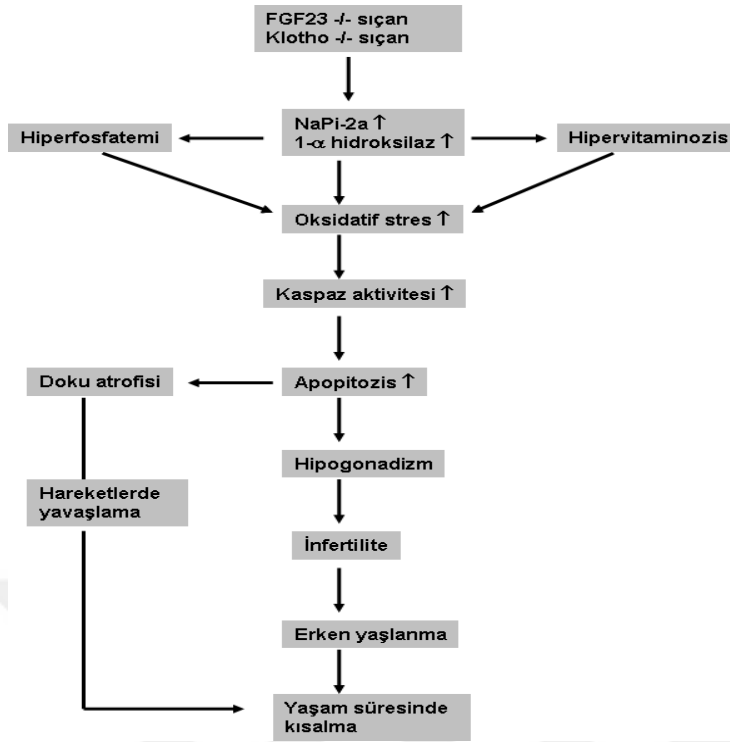
### 2.3.1.3. Otozomal Dominant Hipofosfatemik Rikets

FGF23 geni ile ilişkili bulunan ilk hastalıktır. 1979 yılında, 12p13 kromozomunda missense mutasyon sonucu FGF23 molekülünün proteolitik aktiviteye dirençli olduğu bulunmuştur. Genetik geçiş tam olmamakla birlikte semptomatoloji değişkenlik göstermektedir (85).

### 2.3.2. FGF23 Düşüklüğü İle Seyreden Hastalıklar

Hipofosfatemik riketsin tam tersi bir durum olan tümöral kalsinozis; otozomal resesif nadir bir bozukluktur ve yumuşak dokuda kalsiyum ve fosfat depolanmasına bağlı ağrılarla karakterizedir. Serum fosfat ve kalsiyum seviyeleri yüksek, serum FGF23 seviyeleri düşüktür. FGF23'ü glikozile eden enzim eksikliği nedeni ile FGF23 yıkımı artmaktadır (86).

FGF23 gen ablasyonu yapılan farelerde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle beraber yaşam süresinin kıaldığı gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler arasında kifoza, hipogonadizm, infertilite, osteopeni, obezite, insülin direnci, artmış kardiyak risk, sol ventrikül disfonksiyonu, pulmoner amfizem, ciddi vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonları ve pek çok dokuda generalize atrofi vardır. FGF23 geninin onarılıp, FGF23 seviyelerinin normal düzeye çıkmasıyla yapılan gözlemlerde yukarıda sayılan değişikliklerin düzeldiği saptanmıştır. Başlıca düzelen fonksiyonlar; fertilite ve sağkalım süresinin artması, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin normale dönmesidir. Hatta fosfor seviyelerinde bir miktar düşme bile gözlenmiştir. Normal D vitamini ve düşük fosfor düzeyleri renal tübüllerde bulunan sodyum fosfat ko-transporter 2a (NaPi2a) ve 1-alfa hidroksilaz seviyelerinin FGF23 (-/-) farelere göre daha düşük seviyelere inmesiyle ilişkilidir (87).



**Şekil 2.3:** FGF23  $-/-$  olan ratlarda gelişen erken yaşlanma ve diğer sistemik etkiler (88).

FGF23 dokuda etkisini gösterebilmek için klotho kofaktörüne ihtiyaç duyar. Bu da klothonun, FGF23'ün reseptörüne bağlanıp etkilerini göstermesi için bir kofaktör olarak tanımlanmasını sağlamıştır. Klotho FGF23 için doku spesifisitesi sağlar (89).

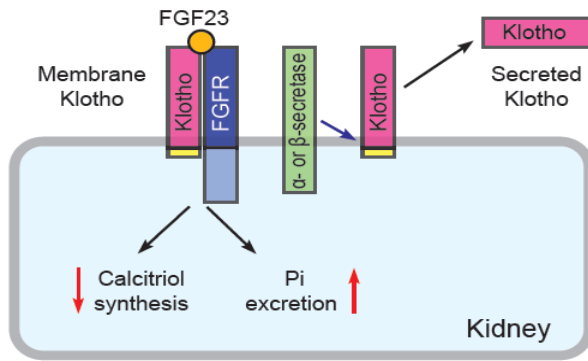
## 2.4. Serum Soluble Klotho

Klotho, hücre membranında ve dolaşımda olmak üzere iki şekilde bulunan bir proteindir. En çok böbreklerde olmak üzere daha az oranda da paratiroid bezlerde eksprese edilir (89). Klotho proteini üç bölgeden oluşmaktadır; büyük bir hücre dışı bölge, transmembran bölge ve kısa hücre içi bölge. Hücre dışı bölge aynı zamanda dolaşımda bulunur. Kan, idrar ve serebrospinal sıvıda tespit edilebilir. Membran klotho, böbrekte aktif vitamin D sentezini ve fosfat atılımını düzenleyen FGF23 için bir ko-reseptördür. FGF23'ün reseptörüne bağlanabilmesi için membranda klotho bulunması gereklidir. Böbrek ve paratiroid bezinde eksprese edilen klotho, FGF23'ün etkilerini göstermesini sağlar. Dolaşımdaki klotho, oksidatif stresi ve insülin/insülin like growth faktor-1 gibi büyüme faktörlerinin reseptörlerini baskılayan humoral bir faktördür. Sekrete edilen klotho, FGF23'ten bağımsız humoral faktör olarak

pleiotropik fonksiyonlara sahiptir. Membran klotho'nun  $\alpha$ - ve  $\beta$ -sekretazlarla hücre yüzeyine bağlanması ile hücre dışı bölge sistemik dolaşıma katılır (90) (Şekil 2.4) .

Klotho eksikliği ve FGF23 eksikliği olan fareler yaşlanmanın hızlandığı, ateroskleroz, ektopik kalsifikasyonlar, kemik demineralizasyonu, cilt atrofisi ve amfizem ile karakterize bir fenotip sergiler (11,12). Klotho eksikliği FGF23 direncine yol açar. Çünkü klotho muhtemelen damar duvarı dahil çeşitli dokularda zorunlu bir ko-reseptör görevi görür (91-93). Bununla birlikte, dolaşımdaki yüksek FGF23 seviyeleri klotho düzeyinden bağımsız olarak da kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkilerini gösterir (94). Yüksek FGF23 seviyelerinin bozulmuş vazodilatasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95). Klotho gen eksikliği, endotele bağlı vazodilatasyona etki eder (96). Klotho gen ekspresyonu endotel kaynaklı NO üretiminin artmasına neden olarak vasküler düz kas hücrelerinde oksidatif stresi düşürerek vasküler fonksiyonları iyileştirir (97). Fosfor, klotho ve FGF23 konsantrasyonuna bağlı olarak sırasıyla vazokonstriksiyon, reaktif oksijen radikallerinin artması ve RAS, ERK yolağının aktivasyonunu gerçekleştirmektedir (70).

Klotho gen mutasyonlu farelerde iskelet dışı kalsifikasyon, çabuk yaşlanma ve erken ölüm gözlenmiştir (87).



**Şekil 2.4. Membran klotho ve sekrete edilen klotho.** Membran klotho FGF23'ün yüksek duyarlılıkla bağlanması için FGF reseptörü ile kompleks oluşturuyor. Sekrete edilen klothonun serbest kalması için  $\alpha$ - veya  $\beta$ -sekretaz ile membran klotho ayrılıyor (98).

Dolaşımdaki klotho transient receptor potential vanilloid isoform-5 (TRPV5) kalsiyum kanalını aktive eder (99). TRPV5, böbrek distal tübülünde transepitelyal kalsiyum reabsorbsiyonunun hız sınırlayıcı kapısıdır. Klotho'nun bu iyon kanalı sayesindeki net etkisi kalsiyum reabsorbsiyonunun artışıdır. Ayrıca renal outer medullary potassium channel-1'i (ROMK1) aktive ederek potasyum girişini artırır (100). Böbrekte Na-dependent phosphate co-transporter, type-IIa'yı baskılayarak (Npt2a) fosfat girişini azaltır (101). Dolaşımdaki klotho type-III sodium-dependent phosphate co-transporters'ı (Pit-1 ve Pit-2) baskılayarak fosfat girişini azaltır (102). Dolaşımdaki klotho insülin/insulin-like growth factor-1 (IGF-1) ve transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 gibi büyüme faktörlerinin aktivitesini düzenler. İnsülin/IGF-1 sinyal yolağının baskılanması ömrü uzatan bir mekanizma olarak tanımlandığı için klothonun antiaging özelliği insülin/IGF-1 sinyalini baskılamasından gelmektedir (103). Aşırı klotho eksprese eden transgenik farelerin uzun yaşadığı ve aşikar diyabet gelişmeden insülin ve IGF-1'e hafif dirençli oldukları gözlenmiştir (104).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından 14.02.2017 tarih ve 2017-02/02 sayılı karar ile izin alınmıştır. Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından T-723 nolu proje ile desteklenmiştir. Hastalara ve kontrol grubunu oluşturacak tüm bireylere bilgilendirme formu okutulup, kabul edenler aydınlatılmış onam formu imzalatılarak çalışmaya alınmıştır. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır.

#### 3.2. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya Mart 2017 ile Eylül 2017 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'ne başvuran daha öncesinde AAA tanısı almış 60 hasta alındı. Kontrol grubunda yer alan sağlıklı kişiler ise herhangi bir kronik hastalığı olmayan 30 sağlıklı kişiden oluşturuldu.

#### 3.3. Dahil Edilme Kriterleri

- a) Çalışmayı kabul etmiş ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olmak
- b) 18-70 yaş aralığında olmak
- c) Bilinen AAA hastalığı olmak
- d) Çalışma sırasında aktif enfeksiyonu olmamak
- e) Ataklar arası dönemde olmak

#### 3.4. Dışlama Kriterleri

- a) Çalışmayı kabul etmemek ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamak

- b) 18 yaş altı veya 70 yaş üzeri olmak
- c) Herhangi bir nöropsikiyatrik hastalığı bulunmak
- d) Çalışma sırasında aktif enfeksiyonu olmak
- e) Hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı vb. herhangi bir ek sistemik/metabolik hastalıkları olmak (sağlıklı gönüllüler için romatolojik hastalığı bulunmak)
- f) ACE/ARB grubu ilacı en az 3 aydır alıyor olmak
- g) Evre 2-4 kalp yetmezliği olması
- h) Akut atak döneminde olmak
- ı) Gebelik

### 3.5. Verilerin Toplanması

AAA hastaları ve sağlıklı bireylerin demografik özellikleri; hasta grubundaki bireylerin hastalık tanıları, hastalık seyirleri ve bunlar için aldıkları tedaviler hasta dosyalarından ve hastalar ile birebir görüşülerek temin edildi. Bunlarla birlikte her iki grupta mevcut klinik bulgular, labotatuvar parametreleri ve aldıkları tedaviler kaydedildi.

### 3.6. Laboratuvar Ölçümü

Kliniğe başvuran AAA hastalarından ve kontrol grubundaki bireylerden alınan venöz kan örneği polipropilen jelli 5 ml'lik biyokimya tüplerine konulmuştur. Örnekler alındıktan sonra aynı gün içinde (3 saat içinde) tüpler 4000 rpm dönüş hızında 10 dk boyunca santrifüj edilerek serumlar toplanmıştır. Serumlar analiz öncesinde -80 derecede 2 ay saklanmıştır. Çalışma günü serum örnekleri, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Biont marka sırasıyla YLA1509HU, YLA1515HV katalog numaralı human fibroblast growth factor 23 ve

human alpha klotho Elisa kiti, Chemwell Awareness Technology, Inc Elisa cihazında Elisa yöntemi ile çalışıldı.

### 3.7 .Akım Aracılı Dilatasyonun Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubundaki bireylere AAD ile ilgili bilgi verildi. Sonuca etki edebileceği düşünülen sigara, çay, kahve ve alkol işleminden yaklaşık 8 saat önce kesildi. Ölçümler Vivid 7-pro model, Norvec-2007, 8791V7C seri numaralı Cardiovascular Ultrasound System cihazı ile 10L transdüser (4,0–10,0 MHz) kullanılarak gerçekleştirildi. Hasta ve sağlıklı bireyler oda sıcaklığında (~25°) sırt üstü yatar pozisyonda iken sol brakiyel arterin trasesi değerlendirildi. Bireyin kolunda en iyi görüntünün alındığı bölge kalem ile işaretlendi ve bazal brakiyel arter çapı (BAÇ) ölçüldü. BAÇ ölçümlerinde, arterin anterior ve posterior duvar intimaları arasındaki uzunluk dikkate alındı. İntimal bölgenin en iyi şekilde değerlendirilebilmesi için ilgili segmente zoom yapıldı. Daha sonra antekübital fossanın üzerinde bağlı vaziyette duran tansiyon aletinin manşonu sistolik arter basıncından >50 mmHg olacak şekilde şişirildi ve brakiyel arterde iskemi oluşması için 5 dakika süreyle beklendi. Manşon indirildikten sonra hastalarda hiperemi fazı PW (pulse wave) doppler ile değerlendirildi ve 1 dakika sonra BAÇ yeniden ölçüldü. İşlem süresince hastanın kolunun aynı pozisyonda kalmasına özen gösterildi. AAD iki çap ölçümü arasındaki farkın bazal çapa oranının % si şeklinde değerlendirildi.

$$AAD(\%) = [(1.dakika BAÇ - Bazal BAÇ) / Bazal BAÇ] \times 100$$

### 3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (ver:22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorof-Smearov), bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki önemlilik testi parametrik test varsayımlar yerine getirilemediğinde Mann-Whitney U testi ve Ki-Kare testi kullanılmış ve değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için korelasyon analizi (Pearson korelasyon analizi) kullanılmış ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya 60 AAA'lı hasta, 30 da kontrol grubu olmak üzere toplam 90 birey alındı. Çalışmaya alınan hastaların 25'i (%41.7) erkek, 35'i (%58.3) kadındı. Kontrol grubunun ise 11'i (%36.7) erkek, 19'u (%63.3) kadındı. Cinsiyet yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsizdi ( $p>0.05$ ). Yaş ortalamaları hasta grubunda ortalama 34 yıl, kontrol grubunda 30,1 yıldır. Yaş yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Vücut kitle indeksleri ise hasta grubunda ortalama 25,3 kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda ise 21,80 kg/m<sup>2</sup> di. Vücut kitle indeksi açısından her iki grup arasındaki fark anlamlıdır ( $p<0.05$ )(tablo 4.1).

**Tablo 4.1: Demografik Veriler**

|                              | Hasta Grubu (n=60) | Kontrol Grubu (n=30) | P değeri     |
|------------------------------|--------------------|----------------------|--------------|
| Cinsiyet                     |                    |                      |              |
| Erkek Sayı (%)               | 25 (%41,7)         | 11 (%36,7)           | 0.648        |
| Kadın Sayı (%)               | 35 (%58,3)         | 19 (%63,3)           |              |
| Yaş (yıl)                    |                    |                      |              |
| Ort ±SS                      | 34±11.87           | 30,16±10,19          | 0.134        |
| Vücut Kitle İndeksi          |                    |                      |              |
| (kg/m <sup>2</sup> ) Ort ±SS | 25,33±4,49         | 21,80±1,96           | <b>0.01*</b> |

P\* $<0,05$  , Ort: ortalama, SS: standart sapma

Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet oranları açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Her iki grup vücut kitle indeksi açısından kıyaslandığında ise hasta grubunun ortalama vücut kitle indeksi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).

## 4.2. AAA' lı Hastaların Bazı Özellikleri

Çalışmaya alınan AAA hastalarının medyan süresi 7.5 yıl (minimum 1 yıl, maksimum 40 yıl) olarak saptandı.

Kullanılan ilaçlar ise, hastaların %78.3'ü (47 hasta) kolşisin, %10'u (6 hasta) Anakinra idi. Hastaların %11.7'sinin (7 hasta) ise ilaç kullanmayı istemediği için herhangi tedavi almadığı görüldü.

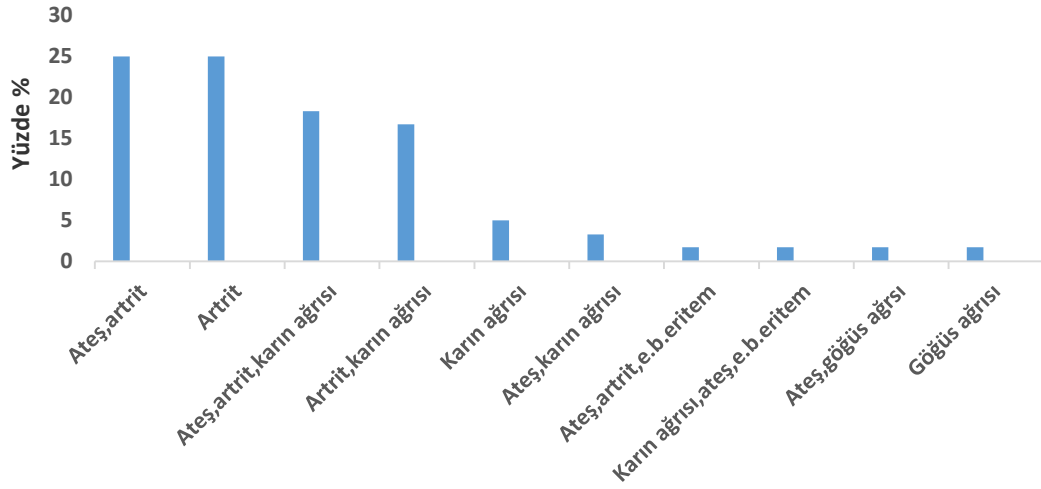
Kolşisin tedavisine başlanmadan önce hastaların atak sıklığı incelendiğinde bireylerin %48.3'ünde (29 hasta) 6 ayda 3'ten az, %51.7'sinde (31 hasta) 6 ayda 3'ten fazla atak geçirdiği saptandı.(Tablo 4.2)

**Tablo 4.2: AAA' lı Hastaların Bazı Özellikleri**

| Süre                                       |                |
|--------------------------------------------|----------------|
| <b>Hastalık Süresi</b><br>Medyan (min-mak) | 7,5 yıl (1-40) |
| Sayı (%)                                   |                |
| <b>Kullandığı ilaç</b>                     |                |
| Kolşisin                                   | 47 (%78,3)     |
| Anakinra                                   | 6 (%10)        |
| İlaç kullanmıyor                           | 7 (%11,7)      |
| <b>Atak Sıklığı</b>                        |                |
| 6 ayda 3'ten az                            | 29 (%48,3)     |
| 6 ayda 3'ten fazla                         | 31 (%51,7)     |

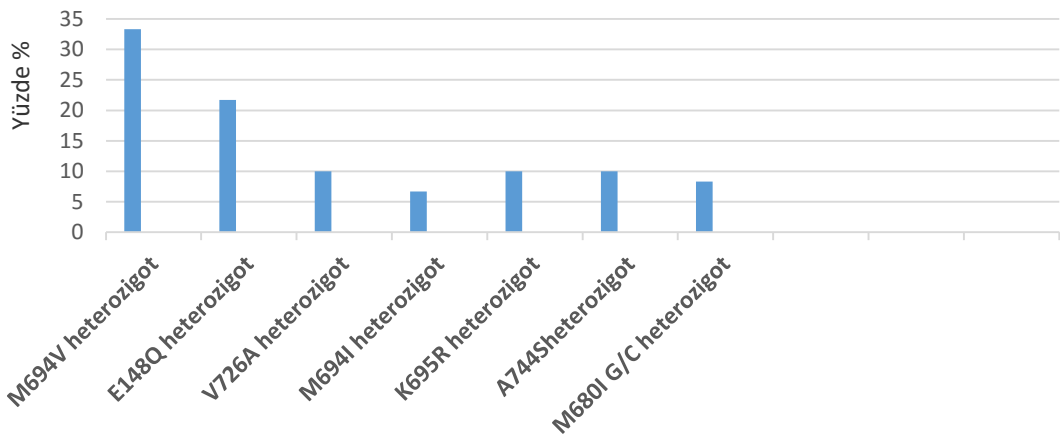
## 4.3.AAA'lı Hastaların Geçirdiği Atak Şekilleri

Kolşisin tedavisine başlanmadan önce; AAA'lı hasta bireylerin %25'i (15 hasta) ateş + artrit, %25'i (15 hasta) artrit, %18.3'ü (11 hasta) ateş + artrit + karın ağrısı, %16.7'si (10 hasta) artrit + karın ağrısı, %5 'i (3 hasta) karın ağrısı, %3.3'ü (2 hasta) ateş+karın ağrısı, %1.7'si (1 hasta) ateş + artrit + erizipel benzeri eritem, %1.7'si (1 hasta) karın ağrısı + ateş + erizipel benzeri eritem, %1.7'si (1 hasta) ateş + göğüs ağrısı, %1.7'i (1 hasta) göğüs ağrısı semptomu ile tanı almıştır (grafik 4.1).

**Grafik 4.1: Atak Şekilleri**

#### 4.4.AAA'lı Hastaların MEFV Genetik Analizi

Hasta bireylerin genetik mutasyonları incelendiğinde %33.3'de (20 hasta) M694V heterozigot, %21.7'de (13 hasta) E148Q heterozigot, %10.0'da (6 hasta), V726A heterozigot, %10.0'da (6 hasta) K695R heterozigot, %10.0'da (6 hasta) A744S heterozigot, %8.3'de (5 hasta) M680I G/C heterozigot, %6.7'sinde (4 hasta) M694I heterozigot mutasyon saptandı (grafik 4.2).

**Grafik 4.2: MEFV Analizi**

#### **4.5.Hasta Ve Kontrol Grubunda Biyokimyasal Bulguların Karşılaştırılması**

Çalışmamıza alınan hasta ve kontrol grubundaki bireylerin biyokimyasal verileri tablo 4.3'te kıyaslanmıştır.



Tablo 4.3: Hasta Ve Kontrol Grubunda Biyokimyasal Bulguların Karşılaştırılması

|                         | Hasta Grubu(n=60)<br>Ort, (SS) | Kontrol Grubu(n=30)<br>Ort, (SS) | P değeri      |
|-------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Hemoglobin (gr/dl)      | 13.61 (1,54)                   | 13,55(1,33)                      | 0,634         |
| Lenfosit ( $10^3$ u/l)  | 2,55 (1,62)                    | 3,37(1,1)                        | <b>0,001*</b> |
| Nötrofil ( $10^3$ u/l)  | 4,93 (2,52)                    | 4,24 (2,41)                      | 0,05          |
| Trombosit ( $10^3$ u/l) | 264 (71,4)                     | 293 (96,0)                       | 0,258         |
| MPV (fL)                | 9,74 (,86)                     | 9,85 (,70)                       | 0,287         |
| ESR (mm/h)              | 21,35 (21,3)                   | 4,9 (3,08)                       | <b>0,001*</b> |
| CRP (mg/l)              | 16,3 (29,6)                    | 5,5 (8,0)                        | <b>0,001*</b> |
| Fibrinojen (mg/dl)      | 359,0 (138,0)                  | 242,5 (60,4)                     | <b>0,011*</b> |
| Demir (ug/dl)           | 70,53 (27,92)                  | 83,93 (12,3)                     | <b>0,007*</b> |
| SDBK (ug/dl)            | 309,5 (85,6)                   | 242,53 (105,6)                   | <b>0,004*</b> |
| TS (%)                  | 20,02 (8,43)                   | 27,66 (5,29)                     | <b>0,001*</b> |
| Ferritin (ng/ml)        | 219,7 (170,1)                  | 35,3 (18,46)                     | <b>0,001*</b> |
| BUN (mg/dl)             | 13,1 (5,44)                    | 9,91 (5,63)                      | <b>0,019*</b> |
| Kreatinin (mg/dl)       | ,68 (,18)                      | ,50 (,13)                        | <b>0,001*</b> |
| Albumin (g/dl)          | 4,15 (,56)                     | 4,2 (,45)                        | 0,706         |
| Total protein (g/dl)    | 6,84 (,57)                     | 7 (,29)                          | 0,232         |
| Sodyum (mmol/l)         | 140,4(3,31)                    | 140,5 (3,95)                     | 0,914         |
| Ürik Asit (mg/dl)       | 5,35 (1,54)                    | 3,91 (1,0)                       | <b>0,001*</b> |
| Potasyum (mg/dl)        | 4,17 (,37)                     | 3,95 (,50)                       | 0,095         |
| AKŞ (mg/dl)             | 86,9(17,1)                     | 85,3 (6,25)                      | 0,843         |
| Fosfor (mg/dl)          | 3,14 (,64)                     | 4,22 (,37)                       | <b>0,001*</b> |
| Kalsiyum (mg/dl)        | 9,37 (,59)                     | 9,47 (1,65)                      | <b>0,015*</b> |
| Magnezyum (mg/dl)       | 1,98 (,36)                     | 2,37 (,27)                       | <b>0,001*</b> |
| Klor (mmol/l)           | 107,4 (2,48)                   | 109,3 (,79)                      | <b>0,001*</b> |
| D Vitamini (ng/ml)      | 14,64 (9,96)                   | 26,56 (8,07)                     | <b>0,001*</b> |
| GGT (u/l)               | 23,34 (14,12)                  | 15,73 (6,62)                     | <b>0,001*</b> |
| ALP (u/l)               | 68,03 (24,96)                  | 37,73 (11,20)                    | <b>0,001*</b> |
| PTH (pg/ml)             | 49,1 (46,29)                   | 22,16 (5,01)                     | <b>0,001*</b> |
| LDL (mg/dl)             | 111,71 (52,59)                 | 56,9 (13,37)                     | <b>0,001*</b> |
| HDL (mg/dl)             | 37,11 (11,07)                  | 57,16 (10,45)                    | <b>0,001*</b> |
| TG (mg/dl)              | 131,86 (55,16)                 | 73,43 (9,63)                     | <b>0,001*</b> |

P\* $<0,05$ , Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, SDBK: Serum Demir Bağlama Kapasitesi, TS: Transferrin Saturasyonu, TG: Trigliserit, PTH: Paratiroid Hormon, GGT: Gama Glutamil Transferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

Her iki gruptaki bireyler BUN, kreatinin, ürik asit, fosfor, kalsiyum, magnezyum, klor, D vitamini, GGT, ALP, PTH, LDL, HDL, TG yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ); albumin, total protein, sodyum, potasyum, AKŞ, nötrofil, MPV, hemoglobin, trombosit yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

Hasta grubunda sedim, CRP, fibrinojen, ferritin, serum demir bağlama kapasitesi, BUN, kreatinin, ürik asit, AKŞ, GGT, ALP, PTH, LDL, TG değerleri sağlıklı grup ile kıyaslandığında daha yüksek; lenfosit, demir, transferrin saturasyonu, fosfor, kalsiyum, magnezyum, klor, D vitamini, HDL değerleri daha düşük olarak bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

#### 4.6.Serum FGF23, Serum Soluble Klotho, AAD Arasındaki İlişki

Her iki gruptaki bireyler FGF23, serum soluble klotho ve AAD açısından tablo 4.4'te karşılaştırılmıştır.

**Tablo 4.4**

|                                 | HASTA GRUBU<br>Ort±SS | KONTROL GRUBU<br>Ort±SS | P değeri |
|---------------------------------|-----------------------|-------------------------|----------|
| FGF23<br>(pg/ml)                | 221,01 ± 233,6        | 99,4 ± 109,4            | 0,041*   |
| Serum soluble klotho<br>(ng/ml) | 3,0 ± 2,42            | 8,25 ± 3,72             | 0,001*   |
| Akım aracılı dilatasyon<br>( %) | 10,1 ± 2,95           | 13,6 ± 2,60             | 0,001*   |
| P* < 0,05                       |                       |                         |          |

Hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerin FGF23 düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubundaki bireylerin ortalama FGF23 düzeyi 221,01±233,6 pg/ml; kontrol grubundaki bireylerin ortalama FGF23 düzeyi 99,4±109,4 pg/ml olarak bulunmuştur. Her iki gruptaki bireylerin FGF23 düzeyi karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulunmuştur. FGF23 düzeyi hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ).

Hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerin serum soluble klotho düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubundaki bireylerin ortalama serum soluble klotho düzeyi  $3,0 \pm 2,42$  ng/ml; kontrol grubundaki bireylerin ortalama serum soluble klotho düzeyi  $8,25 \pm 8,25$  ng/ml olarak bulunmuştur. Her iki gruptaki bireylerin serum soluble klotho düzeyi karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulunmuştur. Hasta grubunda serum soluble klotho kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ).

Hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerin AAD ölçümleri karşılaştırıldığında hasta grubundaki bireylerin ortalama AAD yüzdesi  $10,1 \pm 2,95$ ; kontrol grubundaki bireylerin ortalama AAD yüzdesi  $13,6 \pm 2,60$  olarak bulunmuştur. Her iki gruptaki bireylerin AAD ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli bulunmuştur. Hasta grubunda AAD yüzdesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ).

#### 4.7.İdrar Tetkik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hasta ve sağlıklı bireylerin 24 saatlik idrar örnekleri tablo 4.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5: Hasta Ve Kontrol Grubunda İdrar Bulgularının Karşılaştırılması**

|                               | Hasta Grubu<br>Ort, (SS) | Kontrol Grubu<br>Ort, (SS) | P değeri      |
|-------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------|
| 24 Saatlik İdrar              |                          |                            |               |
| Mikrototalprotein<br>(mg/gün) | 35,28(50,1)              | 12,2(9,51)                 | <b>0,001*</b> |
| Mikroalbumin<br>(mg/gün)      | 32 (65,09)               | 7,2 (8,7)                  | <b>0,009*</b> |
| Sodyum<br>(mmol/gün)          | 141,49 (59,3)            | 68,6 (30,2)                | <b>0,001*</b> |
| Potasyum<br>(mmol/gün)        | 65,3 (42,03)             | 25,1 (12,3)                | <b>0,001*</b> |
| Fosfor<br>(mg/gün)            | 256,6 (227,9)            | 66,2 (84,17)               | <b>0,001*</b> |
| Kalsiyum<br>(mg/gün)          | 89,7 (84,6)              | 46,3 (24,8)                | 0,314         |
| Magnezyum<br>(mg/gün)         | 48,6 (43,5)              | 31,06 (18,45)              | 0,282         |
| Ürik Asit<br>(mg/gün)         | 63,3 (30,4)              | 26,2 (22,6)                | <b>0,001*</b> |

P\* $<0,05$ , Ort: ortalama, SS: standart Sapma,

Her iki grup idrar örnekleri karşılaştırıldığında 24 saat idrar kalsiyum ve 24 saat idrar magnezyum yönünden fark bulunamazken ( $p>0.05$ ), 24 saat idrar fosfor, 24 saat idrar ürik asit, 24 saat idrar potasyum, 24 saat idrar sodyum, 24 saat idrar mikroalbumin, 24 saat idrar mikrototalprotein yönünden fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Hasta grubunda kontrol grubundaki bireyler ile kıyaslandığında 24 saat idrarda mikroalbumin, mikrototal protein, sodyum, potasyum, fosfor, ürik asit atılımı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

#### **4.6.FGF23, Serum Soluble Klotho Düzeyleri İle AAD Ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi**

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerde FGF23, serum soluble klotho düzeyleri ile AAD yüzdesi ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki Pearson's korelasyon analizi ile hesaplandı. Mevcut bulgular tablo 4.6'da gösterilmiştir.



**Tablo 4.6: FGF23, Serum Soluble Klotho Düzeyleri İle AAD Ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizi**

|                        |   | Hasta Grubu n:60 |              |               | Kontrol Grubu n:30 |        |               |
|------------------------|---|------------------|--------------|---------------|--------------------|--------|---------------|
|                        |   | FGF23            | Klotho       | AAD           | FGF23              | Klotho | AAD           |
| FGF23                  | r | 1                | .225         | <b>-.596*</b> | 1                  | .048   | <b>-.445*</b> |
|                        | p |                  | .084         | .000          |                    | .802   | .014          |
| Klotho                 | r | .225             | 1            | -.212         | .048               | 1      | -.155         |
|                        | p | .084             |              | .104          | .802               |        | .412          |
| AAD                    | r | <b>-.596*</b>    | -.212        | 1             | <b>-.445*</b>      | -.155  | 1             |
|                        | p | .000             | .104         |               | .014               | .412   |               |
| Kalsiyum               | r | <b>.443*</b>     | <b>.257*</b> | <b>.360*</b>  | -.049              | -.191  | .302          |
|                        | p | .000             | .048         | .005          | .799               | .311   | .105          |
| Potasyum               | r | .151             | -.047        | <b>.280*</b>  | -.081              | -.043  | -.180         |
|                        | p | .250             | .721         | .030          | .671               | .821   | .342          |
| Fosfor                 | r | <b>.475*</b>     | .080         | <b>.334*</b>  | -.043              | -.058  | .031          |
|                        | p | .000             | .544         | .009          | .821               | .760   | .869          |
| PTH                    | r | .032             | <b>.296*</b> | .081          | .132               | .060   | -.151         |
|                        | p | .810             | .022         | .539          | .486               | .751   | .425          |
| 25 (OH) D vitamini     | r | 0.183            | 0.68         | -.164         | .127               | .215   | .168          |
|                        | p | .161             | .604         | .210          | .503               | .256   | .363          |
| Transferin Saturasyonu | r | .073             | -.145        | -.203         | -.321              | -.232  | .244          |
|                        | p | .579             | .270         | .120          | .81                | .217   | .194          |
| Sedimentasyon          | r | -.149            | -.104        | -.225         | -.070              | -.346  | -.043         |
|                        | p | .256             | .430         | .084          | .712               | .061   | .821          |
| CRP                    | r | -.143            | .282         | -.114         | .315               | .013   | .175          |
|                        | p | .275             | .282         | .386          | .090               | .946   | .355          |
| Fibrinojen             | r | .073             | -.145        | -.203         | -.324              | -.232  | .244          |
|                        | p | .579             | .270         | .120          | .081               | .217   | .194          |

(Pearson korelasyon analizi kullanıldı. r:Pearson's korelasyon katsayısı. p <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.)

FGF23 ile AAD yüzdesi arasında negatif yönlü ( $r=-0.60$ ), FGF23 ile serum kalsiyum arasında aynı yönlü ( $r=0.44$ ) ilişki katsayıları bulunmuştur. Bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemlidir. Buna göre FGF23 arttığında, AAD yüzdesi azalmakta, arteriyel sertlik artmaktadır.

Serum soluble klotho ile serum kalsiyum arasında aynı yönlü ( $r=0.26$ ), serum soluble klotho ile serum PTH arasında aynı yönlü ( $r=0.30$ ) ilişki katsayıları bulunmuştur. Bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen bir ilişki ölçütü olarak zayıftır. Buna göre serum PTH ve kalsiyum seviyesi artınca serum soluble klotho düzeyi artmakta, serum PTH ve kalsiyum seviyesi azalınca serum soluble klotho düzeyi azalmaktadır.

AAD yüzdesi ile serum potasyum arasında aynı yönlü ( $r=0.28$ ), AAD yüzdesi ile serum kalsiyum arasında aynı yönlü ( $r=0.36$ ) ilişki katsayıları bulunmuştur. Bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen bir ilişki ölçütü olarak zayıftır.

AAD ile serum fosfor arasında aynı yönlü ( $r=0.30$ ) ilişki katsayıları bulunmuştur. Bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen ilişki ölçütü olarak zayıftır.

Bu verilere göre serum kalsiyum, fosfor ve potasyum miktarı azaldığında AAD yüzdesi azalmakta, arteriyel sertlik artmaktadır.

## 5.TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında vitamin D düzeyinin düşük olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur (105,106). Düşük 25-hidroksi vitamin D düzeyi ile artmış arteriyel sertliğin birlikte görüldüğü bildirilmektedir (107,108). AAA hastalarında atak döneminde ve ataklar arası dönemde de sürekli bir inflamasyon olup, kendini hastalarda serum CRP, sedimantasyon, Serum Amiloid A yüksekliği ile göstermektedir (109). Sistemik inflamasyon aterosklerozun başlamasını ve ilerlemesini etkileyen önemli bir faktördür (110). Vitamin D eksikliği aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (111). Ancak vitamin D düşüklüğünün AAA hastalarında nedeni henüz bilinmemektedir. FGF23 kemikten salınan bir peptit olup fosfatürik etkisi yanında vitamin D düzeyini düşürmektedir. FGF23'ün kardiyovasküler olaylardaki olası mekanizması net olarak bilinmese de, inflamasyon, insülin direnci ve visseral yağ birikimine neden olduğu düşünülmektedir (112). Transmembran proteini olan serum soluble klotho başlıca böbrek distal tübüler hücrelerden salgılanmakta, FGF23 etkileri için ko-reseptör olarak hareket etmektedir. Aynı zamanda serum soluble klotho'nun vasküler kalsifikasyon ve oksidatif stresi önlediği bildirilmiştir (113). AAA hastalarında arteriyel sertliğin bir göstergesi olarak nabız dalga basıncının ve endotel disfonksiyonunun arttığı bildirilmiştir (114,115) .

Çalışmamızda AAA hastalarında, FGF23, serum soluble klotho düzeylerinin arteriyel sertliğin indirekt göstergelerinden olan AAD yöntemi ile ölçülen endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler olaylarla ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızın ikincil amacı bu belirteçlerin olası kardiyovasküler olayların erken tanısı ve prognozunun öngörülmesinde prediktif bir parametre olup olamayacağının araştırılmasıdır.

Çalışmamızda AAA hasta ve kontrol grubundaki bireylerin FGF23 düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubundakilerin ortalama FGF23 düzeyi, kontrol grubundakilerin ortalama FGF23 düzeyinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda brakial arterde bakılan (AAD) yüzdesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda AAA hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerin serum soluble klotho düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubundaki bireylerin ortalama serum soluble klotho düzeyi kontrol grubundaki bireylerin ortalama serum soluble klotho düzeyinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızın verileri korelasyon analizi yöntemi ile değerlendirildiğinde brakial arterde düşük AAD yüzdesi ile serum soluble klotho düşüklüğü arasında direkt ilişki saptanmamıştır. Bu durumda oksidatif stresi önleyen serum soluble klotho'nun AAA hastalarında endotel disfonksiyonu oluşmasında tek başına katkısı bulunmamaktadır.

AAA hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerin brakial arter AAD yüzdesi karşılaştırıldığında hasta grubundaki bireylerin ortalama brakial arter AAD yüzdesi kontrol grubundaki bireylerin ortalama brakial arter AAD yüzdesinden düşük bulunmuştur. Brakial arter AAD yüzdesinin düşük olması indirekt arteriyel sertliğin bir göstergesidir.

Libby ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP, lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2, myeloperoksidaz, pentaksin-3, IL-6, matriksmetalloproteinaz 9, hsCRP gibi yeni inflamasyon belirteçlerinin yüksekliğinin kardiyovasküler riskleri artırdığı ortaya konmuştur. Bu konu ile ilgili birçok yeni molekül araştırılmaktadır (110) .

Biz de FGF23 ve serum soluble klotho düzeylerinin inflamatuvar olaylarda artışının kardiyovasküler olaylardaki rolünü incelemeyi amaçladık. AAA hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında FGF23 anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. FGF23, sedimantasyon, CRP, fibrinojen yüksekliği inflamatuvar olaylarda arttığı düşünüldüğünde; arteriyel sertliği artırarak kardiyovasküler hastalık riskinin artacağını düşünmekteyiz. Bu yönü ile çalışmamız Libby ve arkadaşlarının bulgularını destekler niteliktedir. D vitamini düşüklüğünün inflamatuvar olaylara neden olduğu düşünüldüğünde AAD'ye direkt etkisini gözlemleyemediysek de oksidatif stresi tetikleyerek arteriyel sertliği artırdığını düşünmekteyiz.

Llaurado ve arkadaşlarının daha öncesinde koroner arter hastalığı olmayan 68 tip 1 Diyabet Mellitus (DM) hastası ve 68 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada FGF23 yüksekliğinin ve 25(OH)D vitamin düşüklüğünün aortik nabız hızında (aPWV m/sn ) belirgin artışa sebep olduğunu ortaya koymuşlardır. aPWV ölçümünü arteriyel sertliğin indirekt bir bulgusu olarak kabul etmişlerdir (108) .

Çalışmamızda brakial arterde bakılan AAD yüzdesi FGF23 yüksekliği olan grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamız da indirekt yöntemle arteriyel sertlik ölçmeyi hedeflemektedir. Bu yönü ile her iki çalışmada da indirekt yöntemler kullanılarak arteriyel sertlik ilişkisi ortaya konmaya çalışılmıştır. Llaurodo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aPWV'nin tek başına D vitamini düşüklüğünden etkilenmediği gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda tek başına D vitamini düşüklüğünün brakial arterde AAD yüzdesinde anlamlı değişiklik yapmadığını gözledik. Bu çalışma koroner arter hastalığı olmayan tip 1 DM'lilerde yapılmışken bizim çalışmamız koroner arter hastalığı olmayan AAA'lı hastalarda yapılmıştır. Yine aynı çalışmada kalsiyum, fosfor, potasyum düzeyleri ile aPWV ilişkisi kıyaslanmıştır. Çalışmalarında direkt kalsiyum düşüklüğü ile aPWV ile bakılan arteriyel sertlik düzeyinin artmış ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Ancak fosfor ve potasyum düzeyi ile aPWV ile bakılan arteriyel sertlik arasında direkt ilişki bulamamışlardır.

Biz de çalışmamızda direkt kalsiyum düşüklüğünün brakial arterde AAD ile bakılan arteriyel sertlik düzeyinde artmaya sebep olduğu ilişkisini gösterdik. Aynı zamanda fosfor düşüklüğünün ve potasyum düşüklüğünün de brakial arterde AAD ile bakılan arteriyel sertlik ile direkt ilişkili olduğunu gösterdik. Çalışmamızda AAA hastalarında kontrol grubuna göre D vitamini anlamlı olarak düşük bulundu. D vitamini düşüklüğü kalsiyum seviyesi düşüklüğü ile ilişkilidir. D vitamini düşüklüğünün AAD'ye indirekt etkisi olabileceği görüşündeyiz. Hasta grubundaki bireylerde D vitamini, fosfor, kalsiyum düzeylerinin düşük olmasının, FGF23 yüksekliğinden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Llaurodo ve arkadaşlarının çalışmasında serum PTH yüksekliği ile aPWV ilişkisi kıyaslanmış ve aralarında direkt bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da direkt PTH yüksekliği ile brakial arterde AAD yöntemi ile bakılan arteriyel sertlik arasında ilişki bulunmamıştır.

Hanks ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rastgele alınan 1040 kişide FGF23 düzeyinin inflamasyon, insülin direnci ve obezite ile ilişkisi kıyaslanmıştır. FGF23 yüksekliğinin kardiyovasküler olaylarda önemli bir gösterge olduğu gösterilmiştir. Ancak hangi mekanizma ile kardiyovasküler olay riskini artırdığı tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada FGF23 yüksekliği IL-6, IL-10, hsCRP yüksekliği ile

ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada KBH olan grupta FGF23 yüksekliği; IL-6, IL-10, hsCRP, HOMA-IR, BMI'nde belirgin bir artışa sebep olmaktadır. KBH olmayan grupta daha az artışa sebep olmaktadır. Bu çalışmada normal böbrek fonksiyonlarına sahip bireylerdeki FGF23 yüksekliği metabolik bozukluğun erken bir göstergesi olabileceği öne sürülmektedir (112) .

Bizim çalışmamızda AAA'lı hasta grubunda FGF23 düzeyi ile beraber sedimantasyon, CRP, ferritin, fibrinojen düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak ferritin, CRP, sedimantasyon yüksekliği ile FGF23 arasında direkt bir ilişki saptamadık. Çalışmamız FGF23 yüksekliği ile kardiyovasküler olay riski arasındaki ilişki AAD yöntemi ile indirekt olarak ölçülürken bu çalışmada direkt inflamatuvar markerler ölçülerek ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda AAA hastalığı inflamatuvar süreçleri tetiklemekte, AAD'yi olumsuz yönde değiştirmektedir. Bu yönü ile inflamasyonun kardiyovasküler risk oluşturduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızın verileri bu çalışma ile benzerdir. Ancak bizim çalışmamıza KBH olan kişiler alınmamıştır.

Yıldız ve arkadaşlarının 17 AAA hastası ve 23 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada karotis femoral nabız dalga hızı (pWV) yöntemi ile arteriyel sertlik bakılmıştır. PWV arteriyel sertliğin indirekt ölçüm yöntemlerinden biridir. PWV AAA'lı hasta grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (114). Bizim yöntemimiz de indirekt bir ölçüm yöntemidir. Bu yönü ile iki çalışma birbiri ile benzerdir. AAD yöntemi ile indirekt olarak bakılan endotel disfonksiyonu AAA'lı hastalarda daha belirgindir.

Kıscık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 26 AAA'lı hasta ve 34 kontrol grubunda D vitamini seviyeleri karşılaştırılmış ve AAA'lı hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. D vitamini'nin sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, ankilozan spondilit, behçet hastalıklarında da düşük tespit edilmesi nedeni ile otoimmünite ile ilişkilendirmişlerdir. D vitamini eksikliğinin atak gelişimini tetiklediği, kolşisine direnç gelişiminde rol aldığını ileri sürmüşlerdir (106).

Bizim çalışmamızda da AAA'lı hasta grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında D vitamini anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Her iki çalışma bu yönü ile kıyaslandığında birbirini destekler niteliktedir. Ancak çalışmamızda her ne kadar

inflatuar olaylarda rolü olduğu bilinse de FGF23 ile D vitamini arasında direkt ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda farklı olarak FGF23, D vitamini düşüklüğü ile kolşisin tedavisine direnç, tedavi yanıtı ve atak sıklığı kıyaslanmamıştır.

Buiten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 127 diyaliz hastasında serum soluble klotho düzeyi ile kardiyovasküler olay arasındaki ilişki araştırılmıştır. Diyalize giren hasta grubundaki serum soluble klotho seviyesinin 460 pg/dl'nin altında olması koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Söz konusu çalışmada serum soluble klotho düzeyi düşüklüğü kardiyovasküler olayların erken öngörülmesinde rol alabileceği ancak serum soluble klotho yüksekliğinin kardiyoprotektif etkisinin olmadığı belirtilmiştir (113).

Bizim çalışmamızda serum soluble klotho düzeyi AAA'lı hasta grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. Ancak düşük serum soluble klotho düzeyi ile indirekt arteriyel sertlik ölçüm yöntemi olan brakiyel arter AAD arasında ilişki bulunamamıştır. Serum soluble klotho'nun düşük olması antioksidan etkinin azalması nedeni ile vasküler kalsifikasyon için risk yaratabileceğini düşünmekteyiz.

İnci ve arkadaşlarının 109 diyabetik nefropatili ve 32 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada FGF23, serum soluble klotho ve arteriyel sertlik ile arasındaki ilişkiyi indirekt yöntem olan brakiyel arter PWV yöntemiyle ölçmüşlerdir. Hasta gruplarında serum soluble klotho ve FGF23 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu iki molekülün her birinin tek başına arteriyel sertlikle ilişkisi bulunamamıştır. Aynı çalışmada brakiyel arter PWV hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (116).

Bizim çalışmamızda İnci ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak FGF23 yüksekliği ile AAD yöntemiyle indirekt olarak ölçülen arteriyel sertliğin arttığı gözlenmiştir. Çalışmamızda hasta gruplarında serum soluble klotho düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Ancak bu çalışmaya benzer olarak serum soluble klotho düşüklüğü ile indirekt olarak ölçülen arteriyel sertlik arasında direkt ilişki saptamadık. Her iki çalışmada da indirekt yöntemler kullanılarak arteriyel sertlik ortaya konmaya çalışılmıştır. FGF23 ve arteriyel sertlik ilişkisi açısından sonuçlarımız mevcut çalışma ile benzerdir. Serum soluble klotho düzeyleri açısından

karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdaki hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşükken İnci ve arkadaşlarının çalışmasında daha yüksek saptanmıştır. Ancak bakılan her iki yöntemle de arteriyel sertlik ile direkt etkisi gösterilememiştir. Bilindiği üzere düşük serum soluble düzeyi vasküler kalsifikasyona neden olmaktadır (11,12). Her ne kadar indirekt yöntemler ile arteriyel sertlik ortaya koyulamasa da direkt yöntemler ile farklı sonuçlar ortaya koyulabileceği kanısındayız.

Silswal ve arkadaşları tek başına yüksek FGF23 düzeylerinin endotel bağımlı vazodilatasyonu süperoksit düzeylerini artırarak ve nitrik oksit düzeylerini azaltarak bozduğunu bildirmişlerdir (117). Bizim çalışmamızda da yüksek FGF23 düzeyleri AAD'yi olumsuz yönde etkilemektedir. Bu etkinin oksidatif stres dışında NO salınımının azaltılması şeklinde de olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızda direkt olarak NO ölçümü yapılmamıştır.

Hage ve arkadaşları kronik böbrek hastaları ile yaptığı çalışmada serum soluble klotho düzeyi ile 24 saat idrarda mikroalbumin ve mikrototal protein arasında negatif yönlü bir ilişki saptamışlardır (118). Bizim çalışmamızda AAA hasta grubunda kontrol grubuna göre 24 saat idrarda mikroalbuminüri ve mikrototal proteinüri anlamlı olarak yüksek saptandı. Ancak proteinüri mikroalbuminürik düzeyde olup alt eşik düzeyi civarındadır.

Yoon ve arkadaşları 521 tip 2 diyabetes mellitus ve mikroalbuminürisi olan hastada yaptığı çalışmada mikroalbuminüri ile arteriyel sertlik ve karotis arter aterosklerozu arasında ilişki bulmuşlardır (119).

Diyabetik nefropatili hastalarda FGF23 ve proteinüri ilişkisi yönünden yapılan çalışmalarda FGF23 düzeyi ile proteinüri miktarı arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir (120).

Yılmaz ve arkadaşlarının evre 3-4 kronik böbrek hastalığı olanlarda yaptığı çalışmada yüksek FGF23 ile proteinüri arasında pozitif yönlü ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (121).

Vervloet ve arkadaşları 1738 kronik böbrek hastasında yaptığı çalışmada makroalbuminürisi (300 mg/gün üzerinde) olanlarla olmayanlar kıyaslandığında makroalbuminüriklerde daha yüksek FGF23 tespit etmişlerdir. Bunun da

hiperfosfatemiye karşı koruyucu bir mekanizma olarak FGF23 artışı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (122).

Yeni bir çalışmada FGF23 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eksikliği, hipokalsemi ve PTH düzeyinden bağımsız olarak proteinüriye neden olduğunu bildirmişlerdir (123).

FGF23'ün inflamasyon üzerine etki mekanizması tam olarak bilinmese de FGF23'ün kardiyovasküler etkileri lipocalin-4, transforming growth faktör- $\beta$ , tümör nekrozis faktör- $\alpha$  gibi inflamatuvar markerleri artırarak ve renin anjiotensin aldosteron sistemini aktive ederek böbrek anjiotensin konverting enzim-2'yi uyarmakta ve kalpte hipertrofiye sebep olmaktadır (124).

Yapılan çalışmalarda demir eksikliği tedavisi ile kronik böbrek hastalarında serum FGF23 düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (125,126).

Bizim çalışmamız demir eksikliği yönünden değerlendirildiğinde transferrin saturasyonu AAA hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak korelasyon analizi yapıldığında transferrin saturasyonunun FGF23 ile direkt ilişkisi bulunamamıştır.

Sonuç olarak, AAA hastalarında yüksek FGF23 ve düşük serum soluble klotho inflamasyon ile ilişkili tespit edilmiştir. FGF23 yüksekliği AAD'de belirgin düşmeye sebep olmakta ve arteriyel sertliği artırmaktadır. Bu yönü ile FGF23'ün ve serum soluble klotho'nun gelişebilecek kardiyovasküler olayları önceden belirlemede rolü olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda net bir sonuca ulaşmak için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında serum soluble klotho ve FGF23 düzeyi ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

FGF23 vitamin D düzeyini düşürmektedir. Serum soluble klotho FGF23'ün kofaktörüdür. Serum soluble klotho vasküler kalsifikasyon ve oksidatif stresi önlemektedir.

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptir. Endotel disfonksiyonunu belirlemede brakial arterde bakılan akım aracılı dilatasyon (AAD), arteriyel sertliğin indirekt göstergesi olarak çeşitli klinik çalışmalarda kullanılmıştır.

AAA hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerin FGF23 düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubundaki bireylerin ortalama FGF23 düzeyi daha yüksek bulundu. FGF23 düzeyleri akım aracılı dilatasyonu olumsuz etkilemektedir. Yüksek düzeyler literatüre benzer şekilde arteriyel sertlikte rol aldığı görüşünü doğrulamaktadır. Arteriyel sertlik ile ilişkili bulunan FGF23 düzeyinin kardiyovasküler olayların erken bir gösterge olabileceği görüşündeyiz.

AAA hastalarının ve kontrol grubunun serum soluble klotho düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubundaki bireylerin ortalama serum soluble klotho düzeyi daha düşük bulundu. Düşük düzeyler arteriyel sertlik açısından literatürdeki bazı çalışmalara benzemekle beraber bazı çalışmalarla çelişmektedir. Serum soluble klotho ile arteriyel sertlik ilişkisini ortaya koymak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hasta ve sağlıklı gruptaki bireylerin AAD ölçümleri karşılaştırıldığında hasta grubundaki bireylerin ortalama AAD yüzdesi daha düşük çıkmıştır. İndirekt arteriyel sertliğin göstergesi AAD yöntemi ile ölçülen endotel disfonksiyonu AAA hastalarında kontrol grubuna göre daha belirgindir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. AAD yöntemi doppler ultrasonografi yöntemi ile ölçüldüğünden değerleri minimal düzeyde de olsa bireysel farklılık

gösterebilir. Ultrasonografi yapılan odanın sıcaklığı, yöntemin yapılma saati, kişinin diyeti AAD ölçümünü etkileyebilmektedir.

Çalışmamızda hastalığın süresi, ilaçlara yanıt durumu, tanıda gecikme olup olmaması, tedavi uyumu, genetik mutasyon türleri ile ilgili ayrıca değerlendirme yapılamamıştır.

AAA hastalarında yüksek FGF23 ve düşük serum soluble klotho inflamasyon ile ilişkili tespit edilmiştir. FGF23 yüksekliği AAD'de belirgin düşmeye sebep olmakta ve arteriyel sertliği artırmaktadır. Bu yönü ile FGF23'ün ve serum soluble klotho'nun gelişebilecek kardiyovasküler olayları önceden belirlemede rolü olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda net bir sonuca ulaşmak için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Turkish AAA Study Group. Familial Mediterranean Fever (AAA) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*, 84:1-11, 2005.
2. Grateau. G. Clinical and genetic aspects of hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology*, 43:410-5, 2004.
3. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases genetics, pathogenesis and treatment. *Current opinion in Rheumatology*, 17:586-99, 2005.
4. Tunca M, Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi Dünya’da ve Türkiye’de Ailevi Akdeniz Ateşi, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2:4, 2006.
5. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of Familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*, 26:612-27, 1996.
6. Ince E, Cakar N, Tekin M, et al. Arthritis in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*, 21:213-7, 2002.
7. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 40:1879-1885, 1997.
8. Stubbs J, Liu S, Quarles L.D. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial*, 20(4):302-308, 2007.
9. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol*, 18: 2600–2608. PMID:17656479, 2007.
10. Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR, et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol*, 60: 200–207, doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.040 PMID: 22703926, 2012.
11. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 390:45–51, 1997.

12. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of fgf23 demonstrates an essential physiological role of fgf23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*, 113:561–568, 2004.
13. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the vulnerable patient. *Circulation*, 110:1926–32, 2004.
14. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340: 1111–5, 1992.
15. Liepinsh E, Barbals R, Dahl E, et al. The death-domain fold of the ASC pyrin domain, presenting a basis for pyrin/pyrin recognition. *J Mol Biol* 332:1155–1163, 2003.
16. Wang DQH, Bonfrate L, de Bari O, et al. Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *J Genet Syndr Gene Ther*, 5: 248, doi:10.4172/2157-7412.1000248, 2014.
17. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*, 10:417-426, 2002.
18. Masumoto J, Dowds TA, Schaner P, et al. ASC is an activating adaptor for NF- B and caspase-8-dependent apoptosis. *Biochemical and biophysical research communications* 303:69–73, 2003.
19. Stehlik C, Lee SH, Dorfleutner A, et al. Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain is a regulator of procaspase-1 activation. *J Immunol*, 171:6154–6163, 2003.
20. Richards N, Schaner P, Diaz A, et al. Interaction between pyrin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *J Biol Chem*, 276:3320–3329, 2001.
21. Özel A, Demirturk L, Yazgan Y. Familial Mediterranean Fever. A review of the disease and clinical and laboratory findings in 105 patients. *Dig Liver Dis*, 32:504-509, 2000.

22. Arisoy N, Kasapcopur O, Sever L, et al. Familial Mediterranean Fever in Turkish children. In first international conference on familial mediterranean fever proceedings book, London and Tel Aviv. Freund, 168-172, 1997.
23. Bakkaloglu A. Familial mediterranean fever. *Pediatr Nephrol*, 18:853–859. Doi: 10.1007/s00467-003-1185-2, 2003.
24. 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*, 9:553–555, 2001.
25. Yalcinkaya F, Topaloglu R, Yilmaz E, et al. On behalf of the Turkish AAA Study Group. Distribution of MEFV mutations and phenotype genotype analysis in Turkish patients with AAA: a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol* (abstract), 20:90, 2002.
26. Besbas N, Özdemir S, Saatçi I, et al. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: An unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr*, 41:387–90, 1999.
27. Soylu A, Kasap B, Türkmen M, et al. Febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. *J Clin Rheumatol*, 12:93-96, 2006.
28. Özdoğan H, Arisoy N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 24:323-7, 1997.
29. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet*, 67:1136-43, 2000.
30. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the Hereditary periodic fever syndromes. *Acta Bio. Medica. Ateneo Parmense*, 75: 92-99, 2004.
31. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, et al. The contribution of genotypes at the MEFV and SAAI loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis and Rheumatism*, 48:1149-1155, 2003.
32. 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 RheumDis*, 60:146-9, 2001.
33. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (AAA) in Turkey. Results of nationwide multicenter study. *Medicine*, 84:1-11, 2005.

34. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 56:1706-12, 2007.
35. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial mediterranean fever. *Am J Hum Genet*, 67: 1136-43, 2000.
36. Yalcinkaya F, Akar N, Misirlioglu M. Familial mediterranean fever amyloidosis and Val726Ala mutation. *N Engl J Med*, 338:993-4, 1998.
37. Haznedaroğlu S, Öztürk MA, Sancak B, et al .Serum IL 17 and 18 levels in familial mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*, 23: 77-80, 2005.
38. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, et al. Acute phase response in familial mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 61: 79-81, 2002.
39. Özen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol*, 30: 2014–8, 2003.
40. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever *Bailleres Clin Rheum*, 14:477–98, 2000.
41. Touitou I, Lesage S, McDermott M et al. “Infevers:An evolving mutation database for autoinflammatory syndromes”.*Hum Mutat*, 24: 194-8, 2004.
42. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Allergy Clin North Am*, 24: 259–86, 2004.
43. Padeh S, Biresniak N, Prass E, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*, 135: 98–101, 1999.
44. Younes M, Kahn MF, Meyer O. Hip involvement in patients with familial Mediterranean fever. A review of ten cases. *Joint Bone spine*, 69:560–5, 2002.
45. Müller MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med*, 38: 77–85, 2000.
46. Furchott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288: 373–6, 1980.
47. Michel T, Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J Clin Invest*, 100: 2146–52, 1997.

48. Kuruvilla L, Kartha CC. Molecular mechanisms in endothelial regulation of cardiac function. *Mol Cell Biochem*, 253: 113–23, 2003.
49. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med*, 120: 227–37, 1994.
50. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest*, 100: 2153–7, 1997.
51. Miura H, Liu Y, Gutterman DD. Human coronary arteriolar dilation to bradykinin depends on membrane hyperpolarization: contribution of nitric oxide and  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$  channels. *Circulation*, Jun 22; 99: 3132–8, 1999.
52. Campbell WB, Harder DR. Endothelium-derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ Res*, 84: 484–8, 1999.
53. Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald's Heart Disease Eighth Edition, 48: 1167–94, 2008.
54. Marks DS, Vita JA, Folts JD, et al. Inhibition of neointimal proliferation in rabbits after vascular injury by a single treatment with a protein adduct of nitric oxide. *J Clin Invest*, 96: 2630–8, 1995.
55. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. May, 83(5): 1774–7, 1989.
56. Zouki C, Baron C, Fournier A, et al. Endothelin-1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells: role of ET(A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol*, 127:969–79, 1999.
57. Mendelsohn ME, O'Neill S, George D, et al. Inhibition of fibrinogen binding to human platelets by S-nitroso-N-acetylcysteine. *J Biol Chem*, 265: 19028–34, 1990.
58. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*, 39: 287–324, 1997.
59. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340: 115–126, 1999.
60. Halcox JP, Quyyumi AA. Coronary vascular endothelial function and myocardial ischemia: why should we worry about endothelial dysfunction? *Coron Artery Dis*, 12:475–84, 2001.

61. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*, 104: 191–6, 2001.
62. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*, 106:653–8, 2002.
63. Müller MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med*, 38: 77–85, 2000.
64. Cardillo C, Kilcoyne CM, Waclawiw M, et al. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension*, 33: 753–8, 1999.
65. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 96: 1102–8, 1997.
66. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery a report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol*, 39:257–65, 2002.
67. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 277(2):494-8, 2000.
68. Liu S, Guo R, Simpson LG, et al. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem*, 278 (39), 37419-37426, 2003.
69. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 16 (7):2205-2215, 2005.
70. Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 305: 2432– 2439. doi: 10.1001/jama.2011.826 PMID: 21673295.
71. Arnlov J, Carlsson AC, Sundstrom J, et al. Serum FGF23 and risk of cardiovascular events in relation to mineral metabolism and cardiovascular pathology. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8: 781–786, doi: 10.2215/CJN.09570912 PMID: 23335040, 2013.

72. Arnlov J, Carlsson AC, Sundstrom J, et al. Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community. *Kidney Int*, 83:160–166, doi:10.1038/ki.2012.327 PMID: 22951890, 2013.
73. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 359: 584–592. doi: 10.1056/NEJMoa0706130 PMID: 18687639, 2008.
74. Miyamoto K, Ito M, Kuwahata M. Inhibition of intestinal sodium-dependent inorganic phosphate transport by fibroblast growth factor 23. *Ther Apher Dial*, 9(4):331-5, 2005.
75. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(3):1519-2, 2005.
76. Burnett SM, Gunawardene SC, Bringham FR. Regulation of C-terminal and intact FGF23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res*, 21(8):1187-96, 2006.
77. Isakova T, Gutierrez O, Shah A. Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD. *J Am Soc Nephrol*, 19(3):615-23, 2008.
78. Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M, et al. Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*, 289 (5): 1088-1095, 2005.
79. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*, 117 (12):4003-4008, 2007.
80. Ramon I, Kleynen P, Body JJ et al. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. *Eur J Endocrinol*, 162 (1): 1-10, 2010.
81. Danziger J. The bone-renal axis in early chronic kidney disease: an emerging paradigm. *Nephrol Dial Transplant*, 23 (9):2733-2737, 2008.
82. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*, 98 (7): 905-912, 2006.
83. Cai Q, Hodgeson SF, Kao PC. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med*, 330:1645–1649, 1994.

84. Tenenhouse HS, Econs MH. Mendelian hypophosphatemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valley D (eds) *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill, 5039–5067, 2001.
85. White KE, Evans WE, O’Riordan JL. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet*, 26:345–348, 2000.
86. Topaz O, Shurman DL, Bergman R. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet*, 36:579–581, 2004.
87. DeLuca S, Sitara D, Kang K, et al. Amelioration of the premature ageing-like features of FGF23 knockout mice by genetically restoring the systemic actions of FGF23. *J Pathol*, 216(3):345–355, 2008.
88. Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, et al. FGF23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem Biophys Res Commun*, 314:409–414, 2004.
89. Razzaque MS. FGF23 mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player, *Am J Physiol Renal Physiol*, 296:470–476, 2009.
90. Makoto Kuro-o. Klotho and the Aging Process. *Korean J Intern Med*, 26(2): 113–122, 2011.
91. Lim K, Lu TS, Molostvov G, et al. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation*, 125:2243–2255, 2012.
92. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, et al. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 77:211–218, 2010.
93. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol*, 21:1125–1135, 2010.
94. Faul C, Amaral AP, Oskoui B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*, 121:4393–4408, 2011.
95. Mirza MA, Larsson A, Lind L, et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis*, 205:385–390, 2009.

96. Saito Y, Yamagishi T, Nakamura T, et al. Klotho protein protects against endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*, 248:324–329, 1998.
97. Saito Y, Nakamura T, Ohyama Y, et al. In vivo klotho gene delivery protects against endothelial dysfunction in multiple risk factor syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*, 276:767–772, 2000.
98. Kuro-o. M. Overview of the FGF23–Klotho axis. *Pediatr Nephrol* 25:583–590, 2010.
99. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, et al. The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science*, 310:490-493, 2005.
100. Cha SK, Hu MC, Kurosu H, et al. Regulation of renal outer medullary potassium channel and renal K(+) excretion by Klotho. *Mol Pharmacol*, 76:38-46, 2009.
101. Hu MC, Shi M, Zhang J. Klotho: A novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J*, 24:3438-3450, 2010.
102. Hu MC, Shi M, Zhang J. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 22:124-136, 2011.
103. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*, 309:1829–1833, 2005.
104. Kenyon C. The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell.*, 120:449-460, 2005.
105. Erten Ş, Altunoğlu A, Ceylan GG, et al. Low plasma vitamin D levels in patients with familial Mediterranean fever *Rheumatol Int*, 32:3845-49, 2012.
106. Kısacık B, Kaya S.U, Pehlivan Y, et al. Decreased vitamin D levels in patients with familial mediterranean fever *Rheumatol Int*, 33:1355-57, 2013.
107. Şeker T, Gür M, Kuloğlu O, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with both arterial and ventricular stiffness in healthy subjects *Journal Of Cardiology*, 62 .361-63, 2013.
108. Liaurado G, Megia A, Cano A, et al. FGF23/Vitamin D Axis in Type 1 Diabetes: The Potential Role of Mineral Metabolism in Arterial Stiffness *Plus One*, 2015.

109. Ahsen A, Ulu MS, Yüksel S, et al. As a new inflammatory marker for familial mediterranean fever:Neutrophil to lymphocyte ratio. *Inflammation*, 36(6):1357–62. [PubMed], 2013.
110. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, et al. Inflammation in atherosclerosis from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*, 54:23:2129-38, 2009.
111. Mozos I, Marginean O. Links Between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Biomed research international*, 2015.
112. Hanks LJ, Casazza K, Judd SE, et al. Associations of fibroblast growth factor-23 with markers of inflammation, Insulin Resistance and Obesity in Adults Plus One, 2015.
113. Buiten MS, Bie MK, Krijger AB, et al. Soluble Klotho is not independently associated with cardiovascular disease in a population of dialysis patients. *BMC Nephrology*, 15:197, 2014.
114. Yıldız MS, Masatlıoğlu P, Seymen E, et al. The carotid-femoral (aortic)pulse wave velocity as a marker of arterial stiffness in familial Mediterranean fever. *Can, J Cardiol*, 22(13):1127-31, 2006.
115. Yılmaz F, Ulu S, Akıcı Önder, et al. Evaluation of arterial stiffness with plasma GGT levels and pulse wave velocity measurement in patients with FMF. *European Journal of Rheumatology*, 1:11-3, 2014.
116. İnci A, Sari F, Olmaz R, et al. Soluble Klotho levels in diabetic nephropathy: relationship with arterial stiffness. *Jul, 20(15):3230-7 [PubMed]*, 2016.
117. Silswal N, Touchberry D, Daniel DR, et al. FGF23 directly impairs endothelium-dependent vasorelaxation by increasing superoxide levels and reducing nitric oxide bioavailability. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Sep 1;307(5):E426-36, 2014.
118. Hage V, Pelletier S, Dubourg L, et al. In Chronic Kidney Disease, Serum  $\alpha$  – Klotho is Related to Serum Bicarbonate and Proteinuria *Journal of Renal Nutrition*. 24 (6) .390-394. Nov, 2014.
119. Yoon HE, Kim ES, Mo EY, et al. High normal albuminuria is associated with arterial stiffness and carotid atherosclerosis in Korean patients with type 2 diabetes. *Nutr Metabolizm Cardiovasculer Disease*, Aug,25(8):787-94, 2015.

120. Titan SM, Zatz R, Graciolli FG, et al. FGF23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, Feb 6(2):241-7, 2011.
121. Yilmaz MI, Sönmez A, Sağlam M, et al. FGF23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int*, 78: 679–685, [PubMed], 2010.
122. Vervloet MG, Zuilen AD, Heijboer AC, et al. Fibroblast growth factor 23 is associated with proteinuria and smoking in chronic kidney disease. *BMC Nephrology*, 13:20, 2012.
123. Sonneveld R, Hoenderop JGJ, Stavenuiter AWD, et al. 1,25-Vitamin D3 Deficiency Induces Albuminuria. *The American Journal of Pathology*, April Volume 186, Issue 4, Pages 794-804, 2016.
124. Mendoza MJ, Isakova T, Ricardo AC, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Inflammation in CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology CJASN*, 7(7):1155-1162, 2012.
125. Yamashita K. Original Article Oral iron supplementation with sodium ferrous citrate reduces the serum intact and c-terminal fibroblast growth factor 23 levels of maintenance haemodialysis patients. *Nephrology*, 22 947–953, 2017.
126. Iguchi A, Kazama J.J, Yamamoto S. et al. Administration of ferric citrate hydrate decreases circulating FGF23 levels independently of serum phosphate levels in hemodialysis patients with iron deficiency. *Article Nephron*, 131(3)161-166, 2015.

## 8.ÖZGEÇMİŞ

Temmuz 1988’de İzmir’de dünyaya geldi. İlköğretimini Siirt’te tamamladı. Ortaöğretimini ve liseyi Babaeski’de tamamladı. Babaeski Anadolu Lisesi’nden 2006 yılında mezun oldu. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde 2006 yılında tıp eğitimine başladı. 2012 yılında fakülteden mezun oldu. 9 ay süre ile Altınyayla İlçe Devlet Hastanesi’nde görev yaptı. Eylül 2013’te Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimine başladı. Halen İç Hastalıkları asistanı olarak görevine devam etmektedir.

