



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA İNSÜLİN
DİRENCİ VE METABOLİK SENDROM SIKLIĞI**

Dr. Asiye BARIŞ ASLAN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2019



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA İNSÜLİN
DİRENCİ VE METABOLİK SENDROM SIKLIĞI**

Dr. Asiye BARIŞ ASLAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Türker TAŞLIYURT

**TOKAT
2019**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen, kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum başta tez danışmanım Doç. Dr. Türker TAŞLIYURT' a, değerli hocalarım Prof. Dr. Faruk KUTLUTÜRK' e, Doç. Dr. Şafak ŞAHİN' e, Doç. Dr. Abdullah Özgür YENİOVA' ya, Doç. Dr. Ayşe KEFELİ' ye, Doç. Dr. Özge GÜMÜŞAY' a, Dr. Öğr. Üyesi Süheyla UZUN 'a ve Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Kevser DEMİR' e teşekkürü bir borç bilirim.

İç hastalıkları kliniğinde birlikte çalışmaktan ve yorulmaktan çok keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, TOĞÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'ni samimi ve sıcak bir ortam haline getiren tüm doktor arkadaşlarıma ve hastane personeline sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın her evresinde olduğu gibi asistanlık dönemimde de sabrını ve emeğini bizden esirgemeyen anneme, moral kaynağım babama ve değerli eşim Volkan Aslan' a teşekkür ederim.

Dr. Asiye BARIŞ ASLAN

ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan peritonit, artrit ve plevrit gibi seröz membran tutulumuyla karakterize, lokalize veya sistemik inflamasyon bulguları olan ve otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık klinik olarak ataklarla seyretse de, ataksız dönemde de akut faz reaktanları, sitokinler ve diğer inflamatuvar proteinlerin düzeylerinin arttığını ve AAA'da altta yatan subklinik inflamasyonu gösteren çok sayıda çalışma vardır.

Metabolik sendrom (MetS) glukoz tolerans bozukluğu, aterojenik dislipidemi, abdominal obezite, hipertansiyon, protrombotik ve proinflamatuvar durumlarla karakterize aterosklerozis ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için yüksek riskleri barındıran bir durumdur. İnsülin direncinin (İD) MetS'in patogenezindeki temel yapı taşı olduğu görüşü günümüze kadar birçok araştırma tarafından desteklenmiştir. Kronik inflamasyon sürecinde yer alan pro-inflamatuvar sitokinlerin birçoğu İD etiopatogenezinde rol oynar. Kronik inflamasyonla seyreden birçok romatolojik hastalıkta artmış MetS ve İD birlikteliği gösterilmiş ve bu duruma, bu hastalıkların patogenezindeki inflamatuvar komponentin neden olduğu düşünülmüştür. AAA hastalığında ise artmış MetS ve İD sıklığını araştıran çalışmalar kısıtlı olup, bu ilişki tam olarak net değildir. Çalışmamızda AAA hastalarında MetS ve İD sıklığının, sağlıklı bireylere göre farklı olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızda Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran yaş ve cinsiyet bakımından birbiriyle uyumlu 50 AAA hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldı. Her iki grupta vücut kitle indeksi, bel çevresi, lipid parametreleri, açlık kan şekeri, insülin, periferik arteriyel kan basıncı düzeyleri ile İD ve MetS sıklığı karşılaştırıldı. AAA hastalarında hastalık süresi ve kolşisin kullanımının bunlarla ilişkisi değerlendirildi. MetS NCEP-ATP III tanı kriterleri, İD ise HOMA-IR formülü kullanılarak değerlendirildi.

AAA hasta grubunda MetS ve İD sıklığı daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada LDL düzeyinin kontrol grubunda istatistiksel olarak yüksek ($p=0.046$) çıkması dışında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Sigara kullanımının, hastalık süresinin ve kolşisin dozunun AAA hastalarında MetS ve İD görülme sıklığı üzerine anlamlı bir etkisi izlenmedi. AAA hastaları kendi aralarında MetS ve İD olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldığında, beklendiği gibi

metabolik parametrelerde iki grup arasında anlamlı farklılıklar görülürken, kolşisin dozu ve hastalık süresi açısından anlamlı farklılıklar gözlenmedi.

Sonuç olarak kronik otoinflamatuvar ve subklinik inflamasyonla seyreden bir hastalık olmasına rağmen AAA hastalığında MetS ve İD sıklığı, diğer birçok kronik inflamatuvar hastalığın aksine sağlıklı bireylerden farklı saptanmadı. Bu durum üzerinde hastalığın patogenezinin, sürekli kolşisin kullanımının veya altta yatan farklı MEFV gen mutasyonlarının ne derece etkili olduğu konusunda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.



ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive genetic disorder characterized by localized or systemic inflammation and characterized by serous membrane involvement such as recurrent peritonitis, arthritis and pleuritis. Although the disease progresses clinically with episodes, there are many studies showing that the level of acute phase reactants, cytokines and other inflammatory proteins increases during the episode-free period and the underlying subclinical inflammation in FMF.

Metabolic syndrome (MetS) is a condition with high risks for the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases characterized by glucose tolerance disorder, abdominal obesity, hypertension, atherogenic dyslipidemia, prothrombotic and proinflammatory conditions. (ID) has been supported by many studies to date to the view that it is the cornerstone of the pathogenesis of MetS. Many of the pro-inflammatory cytokines involved in chronic inflammation play a role in the etiopathogenesis of insulin resistance. In many rheumatologic diseases with chronic inflammation, it is thought that the inflammatory component is the cause of the association of metabolic syndrome and insulin resistance. However, studies investigating the frequency of increased metabolic syndrome and insulin resistance in FMF are limited and this relationship is not clear. In this study, we aimed to show whether the frequency of metabolic syndrome and insulin resistance in FMF patients differed from healthy individuals.

In our study 50 fmf patients and 50 healthy control groups with similar demographic characteristics who applied to Gaziosmanpasa University Faculty of Medicine Internal Medicine outpatient clinic were compared. BMI, waist circumference, lipid parameters, fasting blood glucose, insulin level and insulin resistance, peripheral arterial blood pressure levels, disease duration, colchicine use and smoking were evaluated in both groups. MetS was evaluated using NCEP-ATP III diagnostic criteria and ID was evaluated using HOMA-IR formula.

Although the incidence of metabolic syndrome and insulin resistance was higher in FMF patients, there was no statistically significant difference. In the comparison between the patient and healthy control group, no significant difference was observed except that the LDL level was statistically high ($p = 0.046$) in the control group. No significant effect of smoking, duration of disease and colchicine

dose on the incidence of metabolic syndrome and insulin resistance was observed in FMF patients. When AAA patients were divided into two groups with and without metabolic syndrome and insulin resistance, as expected, significant differences were observed between the two groups in terms of metabolic parameters, but no significant differences were observed in terms of colchicine dose and disease duration.

In conclusion, although it is a chronic autoinflammatory and subclinical inflammation, the prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in FMF is not different from healthy individuals, unlike many other chronic inflammatory diseases. More comprehensive studies are needed to determine the effect of pathogenesis, continuous colchicine use or different underlying MEFV gene mutations on this condition.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi	2
2.1.1.Tanım	2
2.1.2.Epidemiyoloji	2
2.1.3.Etyopatogenez	3
2.1.4.Klinik Özellikler.....	6
2.1.6.Laboratuvar.....	15
2.1.7. Tedavi.....	16
2.2.İnsülin Direnci	17
2.2.1. İnsülin ve İnsulin Direnci	17
2.2.2. İnsülin sinyal iletimi.....	17
2.2.3. insülin direnci etyopatogenezi.....	18
2.2.4.İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri	21
2.2.5. İnsülin Direncinde Klinik.....	23
2.2.6. Tedavi.....	26
2.3.Metabolik Sendrom	28
2.3.1. Tarihçe.....	28
2.3.2. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi.	31
2.3.3. Metabolik Sendrom Etyopatogenezi.....	32
2.3.4. Metabolik Sendromda Tedavi Yaklaşımları.....	35
3.GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Olguların Seçimi	39
3.2. Ölçümler.....	39

3.3.İstatistik.....	40
4. BULGULAR.....	41
5.TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ.....	53
7.KAYNAKLAR.....	54



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- T2DM:** Diabetes Mellitus Tip 2
AKŞ: Açlık kanşekeri
HOMA-IR: Homeostasis model assesment of insülin rezistans
MetS: Metabolik sendrom
VKİ: Vücut kitle indeksi
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
TG: Trigliserid
KB: Kan basıncı
KVH: Kardiovasküler hastalıklar
MI: Miyokard infarktı
RA: Romatoid artrit
PsA: Psoriatik artrit
Th: Yardımcı T lenfosit hücresi
IL-6: İnterlökin-6
HLA: İnsan lökosit antijeni
TNF- α : Tümör nekrotizan faktör alfa
CRP: C-reaktif protein
SYA: Serbest yağ asitleri
APC: Antijen sunan hücre
PPAR γ : Peroxisomal proliferator-activated receptory
TCR: T hücre reseptörü
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü
SAA: Serum amiloid A
AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi
hs-CRP: Yüksek duyarlıklı CRP
ICAM-1: İnterselüler Adezyon Molekülü-1
IFN- α : İnterferon alfa
IFN- γ : İnterferon-Gama
IL-1 β : İnterlökin-1Beta
IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IL-10: İnterlökin-10

LFA-1: Lökosit Fonksiyon İlişkili Antijen-1

AFR: Akut Faz Reaktanı

ARA: Akut Romatizmal Ateş

MEFV: Mediterranean Fever

İRS-1: İnsülin reseptör substrat

Gabl: Growth factor bağlayıcı protein



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Livneh Kriterleri(32).....	12
Tablo 2:Tel Hashomer Kriterleri(36).....	25
Tablo 3: FMF hastalık şiddeti için; PRAS Skorlaması(37).....	26
Tablo 4: Hiperinsülinemide hipertansiyon mekanizmaları	37
Tablo 5:Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)-1999, metabolik sendrom tanı kriterleri.....	40
Tablo 6:National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), metabolik sendrom tanı kriterleri.....	40
Tablo 7:International Diabetes Foundation (IDF)2006, metabolik sendrom tanı kriterleri.....	41
Tablo 8: Kılavuzların metabolik sendrom tanı kriterlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 9: Hasta ve Kontrol Grubu Özellikleri.....	51
Tablo 10: Hasta ve kontrol grubu arasında metabolik sendrom ve insülin direnci sıklığının karşılaştırılması.....	52
Tablo 11: Metabolik sendromu olan ve olmayan AAA hastalarının karşılaştırılması.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İnsülin Sinyal İletimi.....	17
Şekil 2: İnsüline duyarlı karaciğer, yağ ve kas hücrelerinde GLUT4 regülasyonu.....	21
Şekil 3: İnsülinin kan basıncı üzerine etkisi (67).....	25
Şekil 4.1Hasta ve Kontrol Grubunda Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci Sıklığı(%).....	41



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayıcı ateş ve peritonit, plörit, sinovit şeklinde sinovyal inflamasyon ve/veya erizipel benzeri eritem şeklinde deriyi tutan lokalize inflamasyon atakları ile karakterize herediter otoinflamatuvar bir hastalıktır (1).

MEVF (Mediterranean Fever) gen mutasyonlarının hastalığın patogenezinde sorumlu olduğu bilinmesine rağmen aydınlatılmayı bekleyen birçok mekanizmanın olabileceğini düşündüren bulgular mevcuttur. AAA'da T lenfositler, B lenfositler ve salgılanan sitokinlerin aktivitelerindeki değişiklikleri içeren birçok immunolojik bozukluklar bildirilmiştir ve hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (2).

Hastalardaki sitokin düzeylerinin atak ve remisyon dönemlerinde yüksek seyrettiğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Birçok hastada ataklarda yüksek seyreden akut faz reaktanları düzeylerinin atak aralarında da yüksek düzeylerde olduğu gözlenmiş, asemptomatik dönemdeki hastalarda dahi devam eden subklinik inflamasyonun varlığı bildirilmiştir (2).

Metabolik sendrom (MetS), tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmakla beraber etyolojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu sendrom yüksek kan şekeri düzeyi, yüksek tansiyon, obezite, bozuk lipit profili, protrombotik ve proinflamatuvar durumları içerir (3).

Metabolik sendromda inflamasyon, İD ile yakından ilişkilidir (4). MetS, İD üzerine oturmuş Hipertansiyon (HT), Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), bozulmuş glukoz toleransı (IGT), hiperinsülinemi, azalmış yüksek densiteli lipoprotein (HDL), artmış trigliserid (TG) düzeyleri ve obezite bileşenlerinin oluşturduğu bir tablo olarak tanımlanabilir (5).

Son yıllarda kronik inflamatuvar hastalıklar ile patogenezinde kronik inflamasyon olduğu da düşünülen MetS ve İD birlikteliğini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. AAA hastalığında ise bu konu ile ilgili çalışmalar az sayıda olup, net bir sonuca varılamamıştır.

Bu çalışmada Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları polikliniğine başvuran AAA hastalarında MetS ve İD sıklığının, sağlıklı bireylere göre farklı olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi

2.1.1.Tanım

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) seröz membranların inflamasyonu sonucu meydana gelen, rekürren eklem ağrıları, karın ve göğüs ağrılarında ateş şikayetinde eşlik ettiği otoinflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanabilir (6).

AAA'ya neden olan gen tanımlanmış olmasına rağmen hastalığın patogenezi ve genetik özellikleriyle ilgili önemli sorular henüz tam cevaplandırılmamıştır. AAA Ülkemizde de çok sık görülen bir hastalıktır, çocukluk çağında başlayıp ömür boyu devam eder. AAA tanı konulduktan sonra ömür boyu tedavi ihtiyacı olan kronik bir hastalıktır (7).

AAA'dan sorumlu MEVF (Mediterranean Fever) geni 16. kromozomun kısa kolunda yer alan (16p13.3), 10 eksondan oluşan bir gendir. MEFV geni 781 aminoasitten oluşan pirin (marenostri) adlı bir proteini kodlar. Pirin doğal immün sistem hücrelerinde üretilen, prokaspaz-1 ve inflamazomun diğer birleşenleriyle etkileşime girerek interlökin-1 β (IL-1 β) salgılanmasını başlatan bir proteindir. Pirin inflamazom kompleksinin bir parçası olduğu için AAA aynı zamanda inflamazomopati olarak da isimlendirilebilir (8).

2.1.2.Epidemiyoloji

AAA en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır ve monogenik geçiş gösterir. Doğu Akdeniz havzasında yaşayan toplumlarda (Yahudi, Arap, Ermeni, Yunan ve Türk) prevalansı yüksektir. Bu toplumlar dışında AAA nadir görülen hastalıklardan biri olarak bilinmektedir bunun nedeni AAA hastalığının Amerika, Avustralya, Japonya ve birçok Avrupa ülkesinde bildirilmiş olmasına rağmen genel olarak bu bölgelerde görülme sıklığının çok az oluşudur. AAA hastalığının nadir izlendiği ülkelere Akdeniz havzasındaki toplumlardan göç yoluyla ulaştığı düşünülmektedir (9).

AAA hastalığının yaygınlığı değişik toplumlarda tam olarak bilinmemekle birlikte genel anlamda görülme sıklığı farklı kaynaklardan tahmin edilebilmektedir. Bölgeden bölgeye değişmekle birlikte Türklere AAA sıklığı yaklaşık 1/1000'dir. Ülkemiz nüfusunun yaklaşık 80 milyon olduğunu düşünecek olursak Türkiye'de

yaklaşık olarak 100.000'den fazla AAA hastası olduğu tahmin edilmektedir. İsrail'de etnik gruba göre değişmekle birlikte sıklık 1/1000'dir. Nüfusu yaklaşık 8 milyon olan ülkede ortalama 10.000 civarı AAA hastasının varlığından söz edilebilir. Üçüncü sıradaki ülke olan Ermenistan'da yaklaşık sıklık 1/500'dür (nüfus 3 milyon) ve AAA'lı hasta sayısı 6.000'dir. Ürdün, Lübnan gibi diğer Ortadoğu ülkelerinde de AAA hastalığı siktir ancak tam sayı bilinmemektedir. Küçük kapsamlı bir çalışmada Arap toplumlarında AAA sıklığının 1/2660 olduğu bildirilmiştir. Daha önce saydığımız ülkelere ek olarak Kuzey Afrika ülkeleri, Yunanistan, Fransa, Almanya, İtalya ve ABD'de önemli sayıda AAA'lı hasta mevcuttur. Son yıllarda Japonya'dan dahi yüzlerce sayıda AAA hastası olduğu bildirilmiştir. Güney Asya, Uzak Doğu ülkelerinde olduğu gibi Sahra altı Afrika ülkeleri, Etyopya, Yemen ve İskandinavya'da da AAA'lı hasta hemen hemen yoktur ya da neredeyse hiç bildirilmemiştir (9). Ermeni toplumunda taşıyıcılık sıklığı yaklaşık 1/7'dir. İsrail'deki Yahudi toplumunda taşıyıcı sıklığı Askanazi kökenlilerde 1/8, Kuzey Afrika kökenlilerde 1/6, Irak kökenlilerde 1/4'dür. Araplarda ise gen mutasyon sıklığı 1/50'dir. Yetişkin hastalarda erkek-kadın oranı 1,5-2'dir. AAA'lı hastaların %50-60'ı 10 yaşından küçükken, %60-90'ı 20 yaşından küçüktür. Vakaların %5-10'unda hastalık 20 yaşından sonra başlar. Türklerde taşıyıcılık sıklığı E148Q mutasyonu da dahil edilince %20'dir (10).

MEFV geni iki farklı çalışma grubu (Fransa Uluslararası AAA Birliği ve Uluslararası AAA Birliği 1997) tarafından eş zamanlı olarak 1997'de bildirilmiştir (11,12). Gen ilk tanımlandığında sadece birkaç mutasyon tanımlanmışken günümüzde bu sayı çok artmıştır. Otoinflamatuvar hastalık mutasyonlarının yayınlandığı veri tabanı olan Infever'a göre MEFV geninde 300 den fazla sekans varyant tanımlanmıştır. MEFV gen varyantlarının çoğu tek nükleotid değişikliğinden kaynaklanmaktadır. Bu kadar çok varyant arasında önemli olduğu düşünülen ve rutin genetik incelemede bakılması önerilen 14 varyant vardır. Bir çalışmada bu 14 varyanta ek olarak yeniden sekanslama yapmanın ek bilgi sağlamadığı bildirilmiştir (13).

2.1.3.Etyopatogenez

Ailevi Akdeniz Ateşi'nin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak patogenezinde sitokin yapımının da rol aldığını düşündüren veriler mevcuttur.

Tümör nekroz faktör (TNF- α), infeksiyon, doku hasarlanması ve inflamasyonun ilk aracısıdır. Nötrofilleri aktive eder ve onların yapışma, birikme aktivitelerini etkiler. Endotel hücrelerine lökositlerin yapışmasını ve geçirgenliği artırır.

TNF- α birçok akut faz proteini için güçlü uyarıcı etkiye sahip bir sitokindir. Bu nedenle AAA'daki inflamasyonda ve ortaya çıkan klinik bulgularda TNF'nin etkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Schattner ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, AAA hastalarında atak döneminde TNF- α düzeyleri yüksek bulunmuştur. Serum TNF- α düzeyindeki yükselme lökosit sayısı, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve fibrinojen gibi diğer akut faz reaktanları ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmayla AAA hastalarının atak dönemlerinde serumda yüksek miktarlarda tesbit edilen TNF- α düzeylerinin klinik ve laboratuvar bulguların birçoğundan sorumlu olabileceği belirtilmiştir. Atakların gelişiminde pirojen olarak görev alan ve vasküler geçirgenliği artıran nötrofillerden kontrolsüz salınan sitokinlerin hastalığın patogenezinde etkin olabileceği öne sürülmüştür. Ailevi Akdeniz Ateşi'nde inflamasyonun karakteristiğini saptamak için yardımcı T hücre (Th) alt grupları çalışılmıştır. Hastalarda Th1'den salgılanan IFN γ düzeyleri atak döneminde sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek tesbit edilmiştir (14).

Günümüzde AAA'da nötrofil aktivasyonunu gösteren çalışmalarla patogenez aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Bu hastalarda, nötrofil β 2 integrin ve L selektin (LS) yapışma moleküllerinin hücre yüzeyinde bulunuşu araştırılmış ve kimyasal uyarıların nötrofil kemotaksisine etkisi incelenmiştir. Nötrofillerin kemotaktik aktivasyonu β 2 integrinin ve LS molekülünün ortaya çıkışını arttırmaktadır. Bu da lökositlerin endotele yapışmasını ve inflamasyon bölgesine gelmesini sağlar. Atak sırasında AAA hastalarında nötrofil yüzeyinde β 2 integrinin ortaya çıkışı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Kimyasal uyarı sonrasında β 2 integrin ve LS'nin ortaya çıkışında ise kontrol grubuna göre belirgin bir farklılığa rastlanılmamıştır. Sonuç olarak akut atak sırasında kimyasal uyarıyla ilişkili olmayan nötrofil aktivasyonu olduğu gösterilmiştir (15).

Bunun yanısıra AAA'da hücreler arasındaki eriyebilir yapışma molekülü-1 (sICAM-1) ve IL-8 düzeyleri yüksek bulunmuş ve lökositlerin damar endotel yüzeyine adezyonunun arttığı tespit edilmiştir (16).

Hastalığın patogenezi için açıklama tüm bu hipotezler tek başına yetersiz kalmış ve patogenezi ile ilgili çalışmalar sürerken, 1997 yılında AAA geni izole edilmiştir. Uluslararası AAA Grubu ve Fransız AAA Grubu tarafından 16p13.3'de klonlanan ve MEFV olarak (MEFV- MEditerranean FeVer) adlandırılan bu gen, 10 ekzon içermektedir. MEFV geninde, bugüne kadar yüzlerce mutasyon tanımlanmıştır. Ancak bunlardan 10. ekzonda bulunan dört ve 2. ekzonda bulunan bir tanesi hastalığın sık görüldüğü toplumlardaki mutasyonların %85'ini kapsar. Bu 5 mutasyon; c. 2040G > C (M680I), c.2080A > G (M694V), c.2082G > A(M694I), c.2177T > C (V726A) ve c. 442G > C (E148Q)'dur (17).

MEFV geninin 'pirin' veya 'marenostrin' isimli bir proteini kodladığı saptanmış ve bu proteinin inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Böylelikle MEFV geninde meydana gelen herhangi bir mutasyon, anormal pirin proteininin sentezine sebep olmakta ve inflamasyon etkin bir şekilde baskılanamamaktadır (18).

Bu proteinin inflamasyonu hangi yolla baskıladığı üzerine yapılan çalışmalar sonucunda, pirinin apoptosisi uyardığına dair bulgular saptanmıştır. Pirin proteinin 92 aminoasit içeren ve 'pirin parçası' (pyD) olarak adlandırılan bir bölümü bulunmaktadır. Bu parça özellikle apoptoziste görev alan DD (death domain), DED (death effector domain) ve CARD (caspase recruitment domain) bölümleri ile benzerlik gösterir. Pirin proteini üzerinde pirin parçası dışında, ayrıca B30.2 bölümü yer almaktadır.

Ailevi Akdeniz Ateşi ile ilgili mutasyonların çoğu karboksi ucunda bulunan ve 10. ekzon tarafından kodlanan B30.2 bölümününü etkilemektedir. Pirin parçası 'apoptosis nokta benzeri protein' (ASC) ile etkileşim halindedir. Pirin parçası, "ASC proteinin pyD bölümü"ne bağlanır. Bu etkileşim ile apoptosis tetiklenir ve NF-κB aktive olur. NF-κB'nin aktive olması apoptosis proteinlerinden, kaspas 1 ve 5'i aktive eder. Kaspas 1'in aktive olması inflamasyonun en önemli sitokinlerinden olan interlökin 1β'in (IL-1β) ve apoptosis yolunun aktif hale gelmesini sağlar. NFκB'nin bu işlemler sırasında ki rolü hem inflamasyonun gelişimine yol açmak hem de düzelmesine katkıda bulunmaktadır.

Ailevi Akdeniz Ateşi'nde bulunan mutasyonlar sonucunda pirinin ortaya çıkışının azaldığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Sonuç olarak pirin proteinin ASC

ile ilişkisi bozulmakta apoptosis olamamakta ve inflamasyon baskılanamamaktadır (19).

2.1.4.Klinik Özellikler

AAA sporadik bir hastalıktır. Önceden tahmin edilemeyen intervallerle tekrarlayan kendini sınırlayan akut ataklar ortalama 24-72 saat kadar deva eder. AAA'lı hastaların çoğunda ilk ataklar erken çocukluk çağında meydana gelir. İlk atak hastaların %65'inde 10 yaşından önce, %90'ında 20 yaşından önce görülür. Ancak nadiren 40-50 yaşından sonra ilk atağın görüldüğü hastalarda bildirilmiştir, bu hastaların tanısında DNA testleri işe yarar ve bu hastalar genellikle rölatif olarak hafif hastalık seyri gösterir (1, 20, 21).

2.1.4.1. Tekrarlayıcı Ateş atakları

Tipik AAA ataklarından 12-24 saat önce rahatsızlık hissi, tat duyusunda bozulma, vertigo, iştah artışı, iritabilite gibi prodromal bulgular olabilir. Bu dönemde bazı hastalarda titreme hissi oluşabilir. Ateş şikayeti atağın başlangıcından itibaren kısa sürede en yüksek seviyeye ulaşır, 1-3 kadar devam eder ve sonrasında kendiliğinden ortadan kalkar. Atakların olmadığı dönemlerde hastalarda genellikle herhangi bir semptom olmaz. Ataklar arasındaki periyotlar aynı hastada bile değişkenlik gösterebilmektedir. Hastalar genellikle atakları başlatan nedenleri tariflemekte zorlanırlar; ağır egzersiz, soğuk, emosyonel stres, yorgunluk, cerrahi müdahaleler ve bazen menstruasyon atağın ortaya çıkmasına yol açabilir. Fakat hastaların büyük bir kısmında altta yatan başlatıcı faktör net olarak tarif edilemez. Ataklar arasındaki periyotlar düzensizdir bir hafta ile birkaç ay veya yıl arasında değişir. Atakların kendiliğinden ortadan kalkması,sonlanması tipik özelliğidir. Ateş yüksekliği hastalar arasında hatta aynı hastada ataklar arasında farklılık gösterebilir. Nadir olarak çocuk hasta popülasyonunda ateş bazen tek semptom olabilir, 38,5-39°C'ye hızla yükselir ve 12-36 saatte kendiliğinden geriler, diğer bulgular zaman içerisinde meydana gelebilir. Hastalar farklı farklı atakları kendi bünyesinde barındırabilir, aynı hastada görülen atak tipi (abdominal, plevral, artritik) bir ataktan diğerine farklı şekillerde ortaya çıkabilir (1).

2.1.4.2. Abdominal Ataklar

Hastaların % 95'lik bir kısmında abdominal ağrı atakları mevcuttur ve epizodik seyirlidir hastaların %55'inde de karın ağrısı ilk bulgudur. Peritoneal atağın derecesi hafif bir distansiyondan ciddi bir peritonite kadar değişiklik gösteren bir skalada izlenir. Abdominal ağrı ve duyarlılık başlangıçta karının bir bölgesinde lokalize olabilir ve daha sonra tüm batına yayılabilir. Rebound, duyarlılık, tahta sertliğinde rijidite ve peristaltizm azalması sonucu kabızlık şikayeti meydana gelebilir. Ciddi ataklarda ayakta direkt batın grafilerinde ince barsaklarda küçük hava-sıvı seviyeleri tesbit edilebilir. Bu dönemde hastada kusma ve lökositoz bulunabilir. 6-12 saat sonra semptom ve bulgular geriler, 24-48 saatte hasta rahatlar ve 72 saatte genellikle tamamen ortadan kalkar. Bu dönemde laparotomi yapılırsa batında polimorfonükleer lökositten zengin az miktarda ve bulanık eksuda tesbit edilir, peritonun parlaklığı azalmıştır ve hafif-orta düzeyde hiperemik görünümündedir. Apendiks ve diğer organlar normal olarak izlenir. Ataklar arası dönemde laparotomi yapılan hastalarda peritonda herhangi bir patoloji tesbit edilemez (22, 23).

AAA tanısı klinik bulguların detaylı değerlendirilmesi ile konur, tanıda gecikmeler nedeniyle hastaların %20 kadarında geçirilmiş apendektomi operasyonu öyküsü mevcuttur. Bazı olgularda rekürren abdominal ataklar peritoneal yapışıklıklara yol açabilir. Bu yapışıklıklar ince barsak obstruksiyonu, volvulus ve strangulasyon gibi nadir görülen geç komplikasyonların nedenidir. Nadir olarak peritoneal mezotelyoma ve kronik asit vaka bildirimleri mevcuttur (24, 25).

2.1.4.3. Göğüs Ağrısı

AAA'lı hastalarda görülen göğüs ağrısı genellikle akut, unilateral ve ani başlayan plöretik tarzda bir ağrı ile karakterizedir. Göğüs ağrısı plörit ve/veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkmakla birlikte çoğunlukla plörit ile ilişkilidir. Fizik muayenede solunum seslerinde azalma saptanabilir. Akciğer grafilerinde kostofrenik sinüste az miktarda plevral efüzyon veya hafif plevral kalınlaşma izlenebilir.

Perikardit ise AAA'lı hastalardaki göğüs ağrısının nadir nedeni olmakla birlikte %0.8 oranında görülmektedir. Perikardit ataklarında; retrosternal ağrıya ek olarak perikardiyal frotman, EKG'de ST elevasyonu, EKO'da perikardiyal efüzyon bulguları izlenebilmektedir (26).

2.1.4.4. Sinovyal Ataklar

AAA'lı hastalarda artralji ve artrit şeklinde eklem bulguları sık görülür. AAA'lı Kuzey Afrikalı Yahudilerde artrit hastaların %75'inde görülür ve bunların da 1/3'ünde ilk bulgudur. Iraklı Yahudilerde, Türklerde, Ermenilerde artrit oranı %50 düzeyindedir. M694V homozigot mutasyonu olanlarda artrit daha sık gelişir. Artrit özellikle çocuk hastalarda AAA' nın ilk semptomu olabilir. Eklem bulguları minor travma veya uzun yürüyüş gibi efor gerektiren durumlarla presipite olabilir. Tipik olarak atağın ilk 24 saatinde yüksek ateş vardır. Eklem atakları genellikle diz, ayak bileği, kalça gibi büyük eklemlerden birini tutar ve monoartikuler veya oligoartikuler tarzdadır. Nadir vakalarda migratuvar poliartrit görülür. Bulgu ve semtomlar hızla pik yapar, 24- 48 saat içinde kademeli olarak rezolusyona uğrar. Sinovyal ataklar akut veya subakut form ve kronik uzamış form şeklinde iki şekilde görülür.

Akut-subakut artrit atakları 1-7 gün sürer, en fazla 1 ayda sonlanır, artritli hastaların %5 kadarında görülen uzamış artrit atakları 1 yıla kadar uzayabilir. Akut atakta ateş başlangıçta genellikle vardır ve yüksek olabilir, atak sırasında daima olmamasına rağmen eklemde şişme, efüzyon, lokal ısı ve kızarıklık sıklıkla vardır. Ataklar genellikle 2-3 günden sonra gerilemeye başlar. Sinovyal sıvıda çok sayıda polimorfonukleer lokosit bulunur (200-1,000,000/ml), musin pıhtı testi iyidir, viskozite kötüdür ve kültürler sterilidir. Yumuşak doku şişliği ve bazen olan osteoporoz bir yana bırakılırsa genellikle radyolojik değişiklik yoktur.

Uzamış artrit atağı, akut artrit atağı olarak başlar fakat belirgin efüzyon bazen birkaç ay kalır. Uzamış artritli hastaların ¾ kadarında en sık tutulan eklemler diz ve kalça eklemleridir. Uzamış artritli hastalarda hareket eklem ağrısını artırdığı için sıklıkla belirgin kas atrofisi gelişir. Uzamış artritlerin çoğu aylar içinde geriler, kalça tutulumu daha uzun sürebilir. Radyolojik bulgular; ciddi jukstaartikuler osteoporoz, litik erozyonlar ve femur başında osteonekrozu içerir. Uzamış artrit gerilemesi ile bazen jukstaartikuler skleroz ve eklem aralığında daralma görülebilir, uzamış diz artritinde femurda patolojik fraktürler görülebilir (1).

Kalça tutulumunda prognoz kötüdür. Hastaların %80'inde osteoartrit veya osteonekrozun sebep olduğu rezidüel fonksiyon kaybı görülür. Tekrarlayıcı eklem aspirasyonu bu komplikasyon sıklığını geriletebilir. Total kalça replasmanı ile aseptik nekroz sıklığı yüksektir (ortalama 7 yılda %33), bu nedenle total kalça

replasmanı gereken AAA hastalarında sementsiz kalça protezi tercih edilebilir. Dirençli kronik diz efüzyonu olan AAA'lı hastalarda artrosentez ve kortikosteroid enjeksiyonları, erken kimyasal veya artroskopik sinovektomi, açık sinovektomi ihtiyacını azaltabilir.

AAA'lı hastalarda sakroiliak eklemlerin kronik inflamasyonu genel topluma kıyasla daha fazla görülür. Bu durum sadece izole radyografik bulgu şeklinde görülebileceği gibi bel ağrısı şeklinde de ortaya çıkabilir. Bu hastalarda genellikle HLA B27 (-) negatiftir, sakroiliit spinal tutulum, periferal artrit veya entezit ile birlikte veya birlikte olmadan görülebilir. AAA sakroiliiti günlük kolşisin tedavisine rağmen devam eder ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII) veya diğer ajanları gerektiren daha ileri tedaviler gerekebilir (27, 28).

2.1.4.5. Erizipel Benzeri Eritem

AAA' nın en karakteristik deri lezyonu erizipel benzeri eritemdir. Erizipel benzeri eritem pek çok otör tarafından patognomonik kabul edilir. Erizipel benzeri eritem AAA' lı hastaların %3-46'sında görülür (çocuklarda %15-20). Bu lezyonlar yalnız başına ateşle birlikte görülür veya uzun yürüyüşle ortaya çıkan artrit atağına eşlik edebilir. Genellikle diz altında bacağın ön yüzünde veya ayak sırtında tek taraflı veya simetrik ortaya çıkarlar. Erizipel benzeri eritem lezyonları keskin sınırlı, eritematöz, sıcak, 10-15 cm çaplı şiş alanlardır. İnfeksiyöz erizipel veya sellülit yanlış tanısı alabilir. Histolojik olarak yoğun dermal polimorfonükleer lokosit infiltrasyonu vardır. Ataklar sırasında miyalji ve erizipel benzeri eritem deri lezyonları olan çocuklarda ataksız dönemlerinde akut faz reaktanlarının yüksekliği ile karakterize subklinik inflamasyon riski vardır. İyileşme spontandır ve antibiyotik gerekmez (1,29).

2.1.4.6. Diğer Bulgular

Testis tutulumu çoğunlukla genç hasta gurubunda ortaya çıkmaktadır. 20 yaşından sonra insidansı düşüktür. Kliniğinde çoğunlukla kızarıklık, şişlik ve hassasiyet izlenir. Genellikle herhangi bir sekel bırakmadan yaklaşık 12-24 saat içerisinde spontan olarak geriler. Genellikle tunica vaginalisin enflamasyonu sonucu unilateral olarak ortaya çıkar. Bazen sadece skrotal şişlik AAA' nın ilk belirtisi

olabilir. Rekürren orşitlerde ayırıcı tanıda AAA her zaman akılda tutulmalıdır (30, 31).

AAA kadın hasta popülasyonunda oluşan enflamasyon sonrası gelişen pelvik yapışıklıklar ve karın ağrısı atakları sonucu gelişen düşüklere bağlı olarak fertilitiyi olumsuz etkileyebilmektedir. Abdominal ataklar eğer pelvik bölge ile sınırlı seyrederse pelvik inflamatuvar hastalık oluşumuna yol açabilir (31).

2.1.4.6. Amiloidoz

Amiloidoz AAA da prognozda en önemli belirleyici durumundadır. Serum amiloid A (SAA) enfeksiyon, doku hasarı, malignite, AAA atağı ve diğer birçok inflamatuvar olayda karaciğer tarafından salgılanan protein yapıda bir akut faz reaktanıdır.

Amiloidoz klinikte ilk olarak çoğunlukla proteinüri şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Proteinüri ilerleyen dönemlerde nefrotik sendrom, ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilmektedir. Amiloidoz gelişmiş hastalarda hematüri genelde izlenmez ve hastalar klinik olarak stabil seyreder, hemodinamik bozukluklar izlenmez. Günümüzde kolşisin tedavisi sayesinde amiloidoz AAA hastalarının küçük bir kısmında izlenmektedir.

Amiloidoz gelişiminde etnisite, genetik yatkınlık ve çevresel şartların etkili olabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Amiloid yıllar içerisinde birçok organ ve dokuda birikebilir tutulan organlar içerisinde fonksiyon bozukluğu açısından bakıldığında en önemli organın böbrekler olduğu izlenmektedir. AAA hastalarında tanı konulduğu zaman hastada henüz amiloidoz gelişmemiş ise ve hasta düzenli kolşisin kullanır ise sağkalım ve morbidite AAA olmayan bireylerle yüksek oranda benzerdir.

Amiloidoz gelişim süreci incelendiğinde inflamatuvar olayların şiddeti, sıklığı ile amiloidoz görülme sıklığı arasında bir bağlantı görülmemektedir. Amiloidoz sonrası böbrek hasarı oluşmuş hastaların bir kısmında atak öyküsü çok az hatta bulunmamaktadır. Atak geçirmeyen ve başka bir etyoloji ile açıklanamayan nefrotik sendrom kliniği olan hastalardaki bu durum AAA hastalığının subklinik bir inflamasyonla seyrettiğini düşündürmektedir. Amiloid tanısı biyopsi ile tutulan

organda amiloid birikiminin gösterilmesi ile konur. Renal ve rektal biyopsi bu amaçla sık kullanılmaktadır.

AAA hastalarında nefrotik sendrom, diyaliz tedavisi veya böbrek transplantı gereken son dönem böbrek hastalığı gelişmiş hastalarda dahi kolşisin tedavisine en az 2 mg/gün devam edilmelidir (31, 32).

2.1.4.7. Perikardit

AAA'lı hastalarda tesadüfen ortaya konmuş küçük perikardiyal efüzyon görülebilir. Perikardiyal efüzyonun yol açtığı kardiyak tamponad vakaları bildirilmesine rağmen, semptomatik akut perikardit AAA hastalarının %1'inden azında görülür. Göğüs ağrısı (keskin ve plöretik, dik oturma ve öne eğilmekle hafifleyen) perikardiyal sürtünme sesi ve EKG'de ST elevasyonu gibi bulgular görülebilir (1, 33, 34)

2.1.4.8. Plevral Ataklar

Yahudilerde, Araplarda, Türklerde AAA'lı hastaların %25-50'sinde plevral ataklar görülür, Ermenilerde bu oran daha yüksektir. Çoğunlukla atak göğüste başlar, bazı hastalarda daha sonra karnada yayılabilir. Plevral inflamasyon tipik olarak unilaterale göğüs ağrısı şeklinde ortaya çıkar, inspirasyon ve öksürükle kötüleşir. Solunum sesleri tutulan tarafta azalabilir ve frotman duyulabilir. Grafilerde geçici küçük plevral efüzyon bulunabilir, nadiren ateletazi bildirilmiştir. Tekrarlayan ataklar bazen plevral kalınlaşmaya yol açar. Episodlar genellikle 3 günde çözülür, fakat 1 hafta üzerine de uzayabilir. Plöritli hastalarda eşlik eden perikarditte bulunabilir (1, 35).

2.1.5. Klinik Tanı

AAA hastalığı tanısında kullanılan spesifik bir laboratuvar yöntemi ve muayene bulgusu yoktur. AAA tanısı; aile öyküsü, klinik bulgular, biyokimyasal ve genetik laboratuvar testleri, tedaviye yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması ile konmaktadır.

Genetik analiz AAA hastalığı tanısında tanıyı desteklemekle birlikte kesin tanıda kullanılan bir kriter değildir. Hasta atak sırasında değerlendirilmişse atağa eşlik eden akut faz reaktanlarında artış [Sedimantasyon (ESR), lökositoz C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen yükselmesi] ve bu artışın atak sonlanınca normal

değerlere inmesi tanıya yardımcı olur. Bakılan bu testlerin anlamlı bulunması AAA'ya özgü değildir sadece vücutta inflamasyonun varlığına işaret eder. AAA tanısında klinik uygulamada hastalığın tanısını koymak için genel kabul görmüş bazı tanı kriterleri kullanılmaktadır (31).

AAA için ilk tanı kriterleri 1967'de Sohar ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Sonrasında Livneh ve arkadaşları tarafından önerilen kriterler geliştirilmiştir (Tablo 1). AAA tanısı ile ilgili son zamanlarda yapılan en önemli çalışma Yalçinkaya ve Özen'in AAA'da yeni tanı kriterlerinin gözden geçirilmesi çalışmasıdır. Günümüzde en yaygın kullanılan tanı kriterleri Tel-Hashomer kriterleridir (Tablo 2

Tablo 1: Livneh Kriterleri(32).

LİVNEH KRİTERLERİ
Major kriterler
Tipik atak 1-Ateş 2-Plevrit (unilateral ve perikardit) 3-Monoartrit 4-Peritonit
Minör kriterler
Aşağıdaki 1-3' üncü kriterlerden 1 veya fazlasının atipik atağı 1- Karın ağrısı 2- Eklem tutulumu 3- Göğüs ağrısı 4- Kolşisine yanıt 5 - Egzersiz sonrası bacak ağrısı
Destek kriterleri
1- Uygun etnik gruptan olmak 2- Ailede FMF öyküsü Uygun etnik gruptan olmak 3- Atakların yatak istirahati gerektirecek kadar ağır olması 4- Şikayetlerin başlangıcında 20 yaşından küçük olmak 5- Atakların kendiliğinden geçmesi 6- Ataklar arasının semptomsuz olması 7- Proteinüri veya hematürinin epizodik varlığı 8- Geçici inflmatuvar cevabın, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve/veya fibrinjenden bir veya birkaçı ile gösterilmesi 9- Ebeveynlerin akraba olması 10- Sonuçsuz laparotomi girişimi ve beyaz apendiksin alınması
Tanı için 1'den fazla major kriter veya 2'den fazla minör kriter veya 1 minör ve 5 desteleyici kriter veya 1 minör ve ilk 5 destekleyici kriterden 4 veya fazlasının olması gerekir

Tablo 2:Tel Hashomer Kriterleri(36).

Tel Hashomer kriterleri
<p>Majör kriterler</p> <p>1- Başka bir nedene bağlanmayan AA tipi amiloidoz</p> <p>2- Poliserozit ile giden tekrarlayan ateş atakları</p> <p>3-Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt*</p> <p>Minör kriterler</p> <p>1-Yineleyen ateş atakları*</p> <p>2- Birinci derece akrabada AAA varlığı</p> <p>3- Erizipel benzeri döküntü</p>
<p>Kesin tanı: iki major veya 1 major + iki minör kriter; muhtemel tanı için bir major* + bir minör kriter* varlığı gerekebilir.</p>

Pras ve arkadaşları tarafından hastalığın ciddiyetinin belirlenmesi amacıyla bir skorlama sistemi tanımlanmıştır. FMF hastalığının ciddiyetinin belirlenmesi için kullanılan şiddet skorlama sisteminde; hastalığın başlangıç yaşı, atak sıklığı, kolşisin dozu, eklem tutulumu, amiloidoz ve erizipel benzeri eritem gibi her bir değişkenin derecesi hesaplanmaktadır (37) (Tablo 3).

Tablo 3: FMF hastalık şiddeti için; PRAS Skorlaması (37).

Parametre	Özellikler	Skor
Başlangıç yaşı	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
Aylık atak sayısı	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Artrit	Akut	2
	Kronik	3
Erizipel benzeri eritem		2
Amiloidoz		3
Kolşisin dozu (mg/gün)	1	1
	1.5	2
	2	3
	>2*	4
<p>Belirli bir hastada bir hastalığın genel şiddeti, her bir parametre için puanların toplamıdır. 3 ila 5 arasındaki bir skor, hafif hastalığı, 6 ila 8 hafif-ağır hastalığı ve >9 şiddetli hastalığı yansıttığı düşünülmektedir. * 2 mg'a cevap vermiyor.</p>		

2.1.6. Laboratuvar

AAA için özel bir laboratuvar testi olmamakla beraber, birçok test tanıya yardımcı olması açısından kullanılmaktadır. Ataklar sırasında, lökositoz, periferik yaymada sola kayma, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4 gibi parametrelerde artış önemli bulgulardır. Akut atak sırasında böbrek amiloidozu olmaksızın albuminüri veya hematurü görülebilir. 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. Proteinüri AAA tedavi edilmezse renal amiloidozun bir göstergesi olarak yıllar içinde gelişir. İdrar tetkiki mikroskopik hematuriyi ve albüminüriyi gösterebilir. Bu nedenle; tüm hastalarda proteinüriyi saptamak için yıllık idrar analizi önerilmektedir. Kronik hastalık anemisi mevcut olabilir. Çoğu vaka MEFV genindeki patojenik

mutasyonları tanımlamak için moleküler genetik testle doğrulanmıştır; ancak nadir görülen mutasyonları olan hastalar bu testlerle gözden kaçırılabilir (38, 39).

2.1.7. Tedavi

AAA'nın tedavisinin ana ilacı kolşisinidir. Vücut tarafından genellikle iyi tolere edilebilen ve güvenli bir ilaçtır, AAA'daki etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. PMNL'lerin IL-1 β salımını inhibe eder. Kolşisin anti-inflamatuvar etkisini; β -tubulin-kolşisin kompleksleri oluşturarak mitotik iğ formasyonu inhibe edip, kaspaz-1 gen ekspresyonunu baskılayarak ve Tümör Nekroz Faktör (TNF- α) sentezini inhibe ederek nötrofillerin aktivasyonunu azaltması ile gösterir. Tubulin monomerlerine bağlanıp polimer oluşumunu inhibe ederek mikrotübül uzamasını önlediği gösterilmiştir (40). Mikrotübül-depolimerize edici ilaçların, selektif olarak pirin inflamazomunda inhibe ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Klinik olarak AAA tanısı konulduğu anda kolşisin tedavisinin başlatılması önerilmektedir. Hastanın klinik belirtileri veya subklinik inflamasyonu yoksa, genetik tanı; tedaviye başlamak için kesin bir belirti değildir. Bu hastalar klinik semptomlar veya subklinik inflamasyon belirtileri açısından yakından takip edilmelidir. Amiloidozun yüksek oranda görüldüğü ülkelerde, özellikle amiloidoz gelişmesiyle daha sık ilişkili olan homozigot M694V mutasyonu tesbit edildiğinde kolşisin tedavisi önerilmektedir.

Kolşisin tedavisine yanıt alınamayan ya da yan etkilerinden dolayı ilacı kullanamayan hastalarda biyolojik ajanlar kullanılabilir. Bu yeni ajanların en önemli özelliği immün sistemin tamamına değilde hastalık patogenezinde önemli olan ve hedeflenen özel bir kısmına blokaj sağlamalarıdır. AAA patogenezinde önemli rol oynayan IL-1 in blokasyonunu sağlayan ve şuan kullanımda olan üç tip anti-IL-1 ajan mevcuttur.

1. İnsan IL-1 reseptörünün bir rekombinant homologu olan Anakinra.
2. Tamamen insan immünoglobulin G1 monoklonal antikoru olan Kanakinumab.
3. IL-1'i yakalayan dimerik bir Fc-füzyon proteini olan Rilonasept.

Bu ajanların hepsi subkutan (SC) olarak uygulanır ve kolşisinin amiloidoz gelişimi üzerine olumlu etkisinden dolayı bu ajanlarla birlikte kullanımı önerilmektedir (41).

2.2.İnsülin Direnci

2.2.1. İnsülin ve İnsulin Direnci

İnsülin vücudumuzda karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerden enerji elde etme ve sağlıklı metabolizma işlevi için gerekli bir hormondur. Karaciğerde glikojenolizi ve glukoneogenezi inhibe ederek glikojen depolanmasını sağlar. Yağ ve kas dokusunda ise glukozun tutulumunu, depolanması ve kullanımını uyarır. Protein ve lipid metabolizmasında da insülinin rolü büyüktür.

İnsülin doku ve organlardaki etki mekanizmaları 3 ayrı faza ayrılarak incelenebilir. Bunlar insülinin reseptöre bağlanması, reseptöre bağlandıktan sonra hücre içi sinyal iletimi ve hormon efektör sistemleridir. Bu aşamalardan her hangi birindeki defekt insülin direncine (İD) yol açabilir. İD insulinin normal etkilerine fizyolojik cevabın bozulduğu bir durumdur. Ayrıca, glukoz homeostazisinde insülin etkisinin bozulması ya da insüline verilen yanıtta eksiklik de denebilir. İnsülinin hedef dokularda pleiotropik etkileri vardır. Tanımlamanın yapıldığı ilk yıllarda İD hücre yüzeyinde bulunan insülin reseptörlerinin sayısında veya aktivitesinde azalma sonucu ortaya çıkan bir durum olarak düşünülmüştü. İD, nedeni tam olarak bilinmeyen ve insülinin pleiotropik etkilerinden herhangi birine veya birden fazla sebebe bağlı olabilen, gerek moleküler defektler gerekse insülinin hedef dokularındaki etkilenmelerin farklı düzeylerde olması gibi, karmaşık mekanizmalara bağlıdır (42).

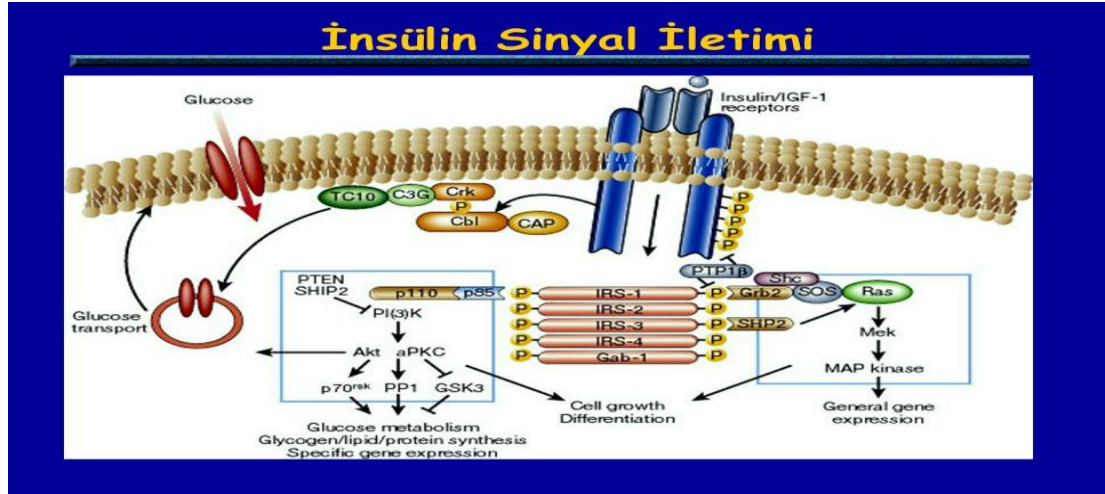
İnsulin direnci tanımlaması, insülinin klinik uygulamada tedavide aktif kullanılmasıyla birlikte, bazı hastalarda hiperglisemiyi düzeltmek için yüksek dozlarda insülin kullanımının gerektiği durumda kullanılmaya başlanmıştır. İlk kez Himsworth ve Carr isimli araştırmacılar 1936 yılında diyabetik obez hastalarda tedavi amaçlı kullandıkları insülinle kan şekeri regülasyonunun sağlanamayışı ile ortaya çıkan bu durumu tanımlamak için insülin insensitivitesi (duyarsızlığı) terminolojisini kullanmışlardır. Bugün için bu tanımlama İD ile eş anlamlı kabul edilmektedir. Yıllar

içersinde yapılan çalışmalarla tanımlanan mekanizmalar İD'nin içeriği ve önemini artırmıştır (43).

2.2.2.İnsülin Sinyal İletimi

İnsülin pankreas beta hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan bir peptid hormondur. İnsülinin hedef hücre membranında heterotetramerik yapıdaki reseptörlere bağlanması ile etkisi başlamaktadır.

İnsülin reseptörleri insülinin bağlandığı iki alfa-subünitinden ve iki sinyal transdüksiyon alanından (beta-subünitler) oluşan membran glikoproteinleridir. İnsülinin reseptöre bağlanması ile alfa-subünitlerde yapısal değişiklikler oluşmakta ve bunun sonucunda ATP beta-subünitin intrasellüler alanına bağlanabilmektedir. ATP'nin bağlanması beta-subünitinde tirozin kinaz aktivasyonuna ve reseptör otofosforilasyonuna neden olmaktadır (44). Patogeneizde rol alan bu reseptörler insülin reseptör substrat (IRS) ailesi üyeleri, src homoloji ve kollajen (Shc) protein, büyüme faktör reseptör-2 ilişkili bağlayıcı protein-1 (Gab-1) ve diğerleri yer alır. IRS proteinlerin fosforilasyonu, fosfadidil inositol-3 fosfat kinaz (PI3K), tirozin kinazlar, tirozin protein fosfotaz ve birçok küçük proteini aktive eder. PI3 kinaz aktive olduktan sonra lipid fosfatidilinositol 3, 4, 5-trifosfat (PIP3) üretir. PIP3 seviyelerindeki artış serin/treonin kinazlar olan protein kinaz B (PKB) ve farklı izoformları olan protein kinaz C (PKC)' yi aktive eder ve protein kinaz kaskadını başlatmış olur (Şekil 1) (44, 45) .



Şekil 1: İnsülin Sinyal İletimi

2.2.3. İnsülin Direnci Etiyopatogenezi

İnsülin direnci genetik nedenlerle oluşabileceği gibi sonradan da meydana gelebilir. Genetik nedenler insülin hücre yüzeyi reseptörleri, glukoz taşıyıcıları ve sinyal proteinlerin mutasyonlarını içerirken, immobil yaşam tarzı, uygunsuz diyet, ilaç etkileri, glukoz toksisitesi, yüksek serbest yağ asitleri (FFA) düzeyleri ve yaşlanma sonradan gelişen nedenleri oluşturur (46).

İnsülin direncinin etiyojisine bakıldığında prereseptör kaynaklı nedenler, reseptör kaynaklı nedenler ve reseptör sonrası etkileşimle ilişkili nedenler olmak üzere üç ayrı nedenle ilişkilendirilebilir. Prereseptör nedenler daha çok anormal insülin mutasyonları ve anti-insülin antikorlarının yol açtığı nedenlerdir. İnsülin reseptörüne ait etkenler insülin reseptör sayılarındaki azalma ile tirozin kinaz aktivasyonunun gerçekleşmemesindeki defektler, insülinin reseptöre bağlanmasının azalması, insülin reseptöründeki mutasyonlar ve insülin reseptör blokajı yapan antikorlarının var oluşudur.

Postreseptör etmenler ise bozuk signal ileti sistemi ve GLUT 4 mutasyonlarıdır. İnsülin direnci olan bireylerde bu nedenlerin bir arada görülebilmesi sıktır. Günümüzde obezite, insülin direncinin altında yatan en önemli nedenlerinden biridir. Obezitenin etkisi postreseptör bozukluk sonucu insülin salgılanmasının azalması ile de bağlantılıdır.

Reseptör düzeyinde ve postreseptör düzeyinde İD nedenleri: Tip A sendromu, tip B sendromu, ataksi-telenjektazi, Wermer sendromu, Rabson-Mendenhall

sendromu leprechaunism, lipodistrofik durumlar ve pineal hipertrofik sendrom olarak sayılabilir (47).

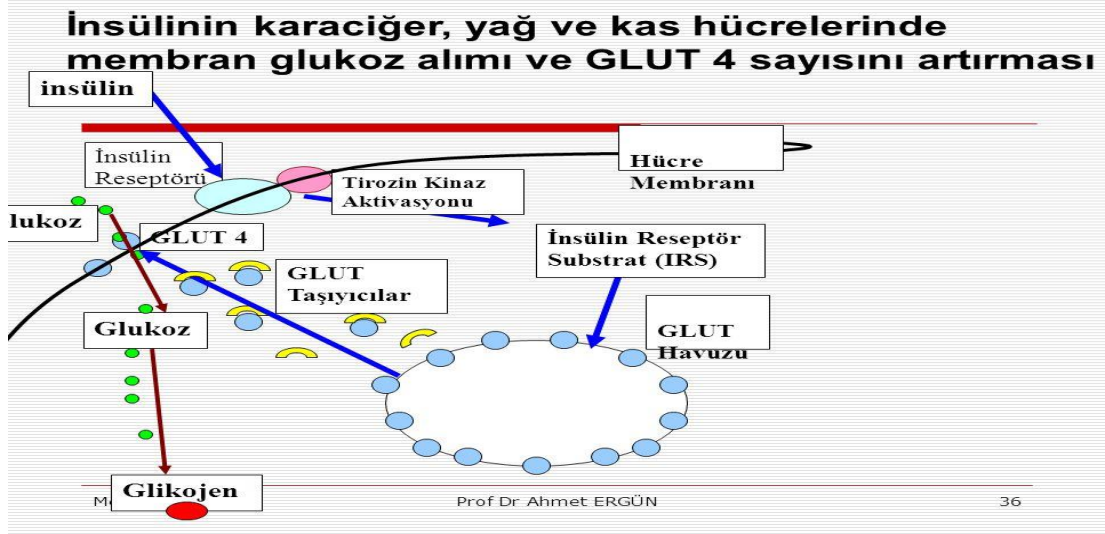
Birçok özel durumlar ve kullanılan ilaçlar da, İD'nin etyolojisinde yer almaktadır. Örnek olarak yaş ilerledikçe GLUT-4 üretimi azalır ve bununla ilişkili olarak İD'de artış görülür. Cushing sendromu, akromegali gibi endokrinolojik hastalıklar da İD'yi artıran nedenler arasındadır. Birçok travmalar, cerrahi girişimsel işlemler, ağır infeksiyonlar gibi stres durumları, renal yetmezlik, kronik karaciğer hastalıkları, diyabetik ketoasidoz da insülin antagonistlerinin sentezini arttırarak İD'ne neden olurlar. Glukokortikoid yapıdaki ilaçlar, siklosporin, niasin ve proteaz inhibitörleri gibi ilaçlar, İD'ye neden olurlar. Glukokortikoid tedavi sonrası, glukoz intoleransında bozulma klinikte sık rasladığımız bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır (48).

Diyetle yüksek oranda sodyum alımı sonucu glukokortikoid üretimi artar ve bununla ilişkili olarak İD'de de artış görülür (49).

İnsülin tedavisi sonrası ortaya çıkan , düşük titreli immunglobulin G ve anti-insülin antikorları seviyelerindeki artış da prereseptör insülin direncine neden olmaktadır. Daha çok eski yıllarda kullanılan sığır insülinleri ile bu antikor düzeylerinde belirgin artış olmakta idi. Günümüzde kullandığımız insülinlerde bu durum eskisi kadar belirgin değildir (50).

Plazma glukozunun hücre içerisine girmesini sağlayan hücre yüzeyinde yer alan integrin proteinlere, taşıyıcı proteinler GLUT (glukoz taşıyıcısı) proteinleri denilir. GLUT proteinlerinin buldukları dokular ve insülin sensitiviteyi farklılık göstermektedir.

GLUT 4, özellikle yağ dokusunda iskelet ve kalp kasında bulunur. GLUT 4 havuzu insüline sensitive hücrelerin sitoplazmasında yer alır (şekil 2). GLUT4 gen ekspresyonunun azalması insülin direncine yol açar. İnsülin aracılığı ile glukoz kullanımından yağ doku %20 sorumlu iken iskelet kası dokusu %80'inden sorumludur bu durum iskelet kasındaki GLUT 4' ün önemini daha net göstermektedir (51).



Şekil 2: İnsüline duyarlı karaciğer, yağ ve kas hücrelerinde GLUT4 regülasyonu

2.2.4. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

Himsworth ve Kerr insülinin keşfinden yaklaşık 10 yıl sonra yaptıkları çalışmalarda insülin sensitivitesini belirlemek için, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile geçerli bir metod geliştirmeye çalışmışlar ve nihayetinde bugün de kullandığımız sınıflama ile Tip1 diyabeti olan bireylerin dışardan alınan insüline daha duyarlı, Tip 2 diyabeti olan bireylerin ise dışardan alınan insüline daha dirençli olduklarını bulmuşlardır. Daha sonra yapılan çalışmalarda insülin ve C-peptid düzeylerinin daha sensitif yöntemlerle ölçülebilmesi, klinik pratikte perifer dokulardaki İD'nin laboratuvar olarak saptanmasına olanak sağlamıştır (52).

İnsülin Duyarlılık İndeksleri

Günümüz şartlarında insülin duyarlılığını çabuk, kolay ve daha az maliyetli bir şekilde değerlendirebilmek mümkündür. Bu amaçla bazı testler tanımlanmakla birlikte, bu tekniklerin İD'yi değerlendirmede güçlü korelasyon gösterdikleri belirlenmiştir.

Glukoz, insülin, C-Peptid Oranları

Daha geniş popülasyonları tarama ihtiyacı olduğunda, açlık insülin, glukoz ve C-peptid oranları kolay, basit ve daha düşük maliyetli olabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda açlık insülin düzeyinin de tek başına İD'yi doğruya yakın olarak

gösterebileceğini bildirmektedir. Glukoz toleransı normal olan bireylerde açlık insülin düzeyi >13 IU/ml olanların %74'ünde, >18 IU/ml olanların ise tamamında İD saptanmıştır (52).

Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli-Continuous Infusion Of Glucose With Model Assessment (CIGMA)

Bozulmuş glukoz toleransı, İD ve pankreas beta hücrelerinin fonksiyonu açısından bilgi veren bir testtir. 5mg/ ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlanarak 0, 50, 55 ve 60. dakikalarda alınan örneklerde glikoz, insülin ile C-peptid düzeyleri ölçülür ve ortalamaları hesaplanarak β hücre fonksiyonu ve İD değerlendirilir (53).

Oral Glukoz Tolerans Testi

Oral glukoz tolerans testi ile İD'ye sahip olan bireylerde, insülin düzeylerinin normal değerlerin üzerinde seyrettiği 1960'lı yıllarından bu yana bilinmektedir. Özellikle 75 gr oral glukoz alımı sonrasında 2 saat içinde alınan örneklerde insülin değerlerinin 100 IU/ml'nin üzerinde saptanması İD varlığını düşündürmektedir (52).

Minimal Model İle Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT)

Ölçülen insülin ve glukoz değerlerine göre glukoz hassasiyetini belirleyebilen bir metoddur. Bu yöntem için sabah erken saatte ve yaklaşık 10 saatlik açlık kan örnekleri alındıktan sonra 0.5gr/kg glukoz İV yolla verilir, sonrasında hastadan tekrar kan örneği alınır. Yapılması için kompleks donanım gerektirmemesi, daha az invaziv oluşu ve sonuçların son derece hassas oluşu nedeniyle akademik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (53).

İnsülin Tolerans Testi

Bu yöntemde İnsülin intravenöz yoldan verilir takibinde hastadan kan örneği alınır, 0.05-0.1 IU/kg dozunda kristalize insülin intravenöz yoldan uygulanır daha sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz ölçümlerinden glukoz yarılanma zamanı ($T_{1/2}$) Least Square Analysis yöntemi ile hesaplanır (53).

Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi

İnsülin direncini belirlemede gold standart olarak kabul edilen testtir. Testin amacı, ortamdaki insülin seviyesini yükseltip normoglisemi sağlayarak verilen glukozun kullanım hızını tespit etmektir. Test süresi 120-180 dakikadır. Sağlıklı bireylerde glukoz kullanım hızı 4.7-8.8 mg/kg/dk olarak tespit edilmiştir. İnsülin

direnci olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv bir yöntemdir, özel ekipman ve bu alanda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil ama çoğunlukla araştırma amacıyla kullanılan çok kıymetli bir metoddur (53).

Homeostasis Model Assesment (HOMA)

HOMA testi, hem İD hem de β -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer tekniklere kıyasla yapılışı daha kolay bir testtir. Matthews ve arkadaşları ilk olarak 1985 yılında bu yöntemi kullanmışlardır. Bu teknikte açlık kan şekeri ve insülin düzeyleri kullanılarak İD hesaplanır.

Geniş popülasyonlara uygulanabilir (54, 55). [HOMA: açlık insülini (μ u/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405] formülü ile hesaplanır. HOMA testi ile ölçülen İD'nin (HOMA-IR), hiperinsülinemik öglisemik klemp testi, açlık insülin konsantrasyonu yöntemi ve hiperglisemik klemp yöntemi ile ölçülen İD ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (52).

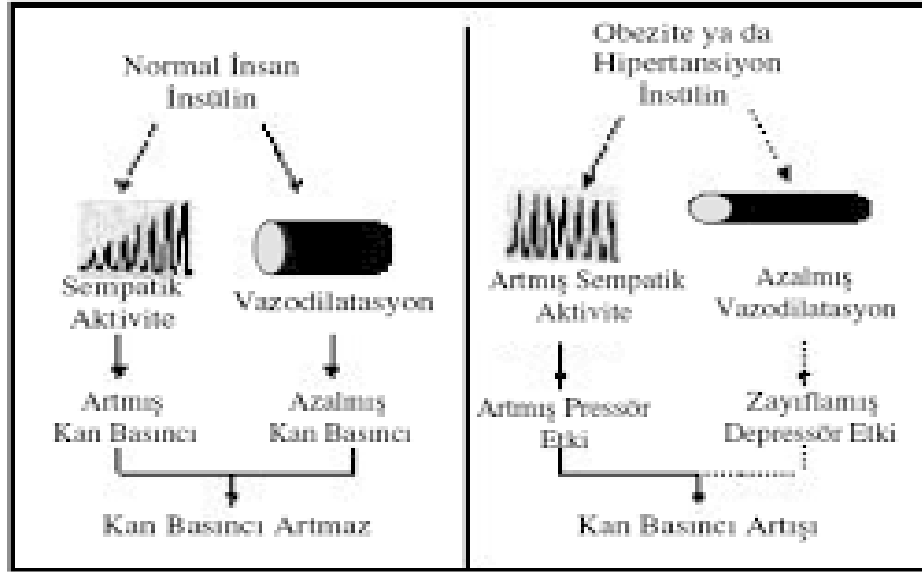
QUICKY (Quantative Insülin Sensitivity Check Index)

Bu yöntem insülin sensitivitesini gösterir. Bazal insülin ve bazal glukoz düzeyleri kullanılarak hesaplanır. Klemp tekniği ile korelasyon gösterir ancak açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyi kullanıldığından QUICKI daha çok karaciğer insülin duyarlılığını göstermektedir (56).

2.2.5. İnsülin Direncinde Klinik

Himsworth yaptığı çalışmalar sonucunda 1936 yılında insüline duyarlı ve insüline dirençli iki diyabetik hasta tipinin var olduğunu belirterek İD tanımını ortaya atmıştır. Reaven ise 1988 yılında diyabet, obezite hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının ortak hasta popülasyonunda ortaya çıktığını gözlemlemiş ve bu hastalıkların temelinde aynı metabolik bozukluğun olabileceği fikrini ileri sürmüştür (57). Bu hipotezden yıllar sonra İD, bozulmuş glukoz regülasyonu, artmış serum trigliserid konsantrasyonu, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein seviyesi, artmış periferik kan basıncı ve aterosklerotik kalp hastalığı birlikteliğinden meydana gelen İD sendromu (sendrom X) tanımlanmıştır. İD olan bireylerde periferik kan basıncı yüksekliği sık görülür.

Normal insülin düzeylerinin vasküler rezistans üzerine olumlu etkisi vardır (Şekil 3). Normal kilolu, İD bulunmayan kan şekeri normal seviyelerde seyreden kişilerde insülin infüzyonu ekstremiteki kan akımını ve kardiyak outputu artırır. Obez ve İD bulunan bireylerde ise insülin, çizgili kasların vasküler rezistansını azaltamaz, böylece kan akımı arttırılamaz ve kalp debisi de artmamış olur (58).



Şekil 3: İnsülinin kan basıncı üzerine etkisi (58).

İnsülin direnci olan bu bireylerde insülinin endotel hücresinden nitrik oksit (NO) üretimini başlatan fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI-3 kinaz) yolunda defektlerin varlığı tesbit edilmiştir. Bu mekanizma sonucunda İD, insülinin vazodilatasyon yapıcı etkisinin ortaya çıkmasını engeller. Bu da insülin direnci olan bireylerde hipertansiyonun meydana gelmesinde önemli rol oynar (Tablo 4) (59).

Tablo 4: Hiperinsülinemide hipertansiyon mekanizmaları

<p>Tuza karşı vazokonstriktör cevap artar.</p> <p>Büyüme faktörleri stimülasyonu</p> <p>Vazodilatatör prostoglandin sentezi azalır.</p> <p>Endotelin sekresyonu artar.</p> <p>Böbreklerde Na/ su geri Emilimi artar.</p> <p>Anjiotensin II' nin pressör cevap artar.</p> <p>Transmembran elektrolit transport değişiklikleri</p> <p>Sempatik sinir sistemi etkinliği artar.</p> <p>RAS aktivitesi artar.</p>
--

Hiperinsülinemide görülen ateroskleroza bağlı endotel ve intima kalınlaşmasının nedeni artmış insülin düzeyleri değil, hiperinsülinemi tablosunu ortaya çıkaran insülin direncinin kendisidir. LDL düzeyini, lipoproteinlerin glikolizasyonunu ve oksidasyonunu azaltan insülin tedavisi ile olumlu sonuçlar elde edilir. Bu tedavi ile plazma insülin seviyeleri yüksek olmasına rağmen kan şekeri regülasyonu sağlanır ve ateroskleroz üzerine olumlu etki izlenir (60).

İD ile karotis intima-media kalınlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen IRAS (İnsülin Resistance Atherosclerosis Study) çalışmasının sonuçlarına göre ateroskleroz ve İD arasında bağlantı bulunması, İD'nin ateroskleroz gelişiminde tek başına bir predispozan etken olabileceği fikrini doğurmuştur (61).

Birçok klinik çalışma İD'nin, kardiyovasküler hastalık gelişiminde tek başına risk faktörü oluşturan PAI-1'nin ekspresyonu ve düzenlenmesinde önemli bir etken olabileceğini ortaya çıkarmıştır (62). Hiperinsülinemide görülen azalmış fibrinolitik aktivite ve hiperkuagülabilitenin nedeni olarak PAI-1 düzeylerindeki yükseklik düşünülmektedir (63). İD inflamasyonu tetikleyen bir durum olmakla birlikte artmış plazma insülin düzeyleri TNF- α , C-reaktif protein ve IL-6 benzeri inflamatuvar sitokinlerin sentezinde yükselmelere yol açar (64, 65).

2.2.6. Tedavi

İnsülin direncinin tedavisinde öncelikle yaşam tarzı değişikliği ve düşük kalorili diyet önemli yer tutmaktadır (66). Uzman diyetisyen desteği şarttır. Sadece düşük kalorili diyet uygulanarak kilo kaybı sağlanamasa da insülin duyarlılığı gelişmesine katkı sağlar. Kilo fazlalığının tedavisinde ana hedef vücut ağırlığının altı aylık süre içerisinde %10'luk miktarının azaltılmasıdır. Yağdan fakir düşük kalorili bir diyet ile hedeflenen kilo kaybı sağlanabilir. Düzenli fiziksel aktivite ile hedeflenen vücut ağırlığına ulaşmak daha kolay olacak ve bu kilonun sürdürülebilir olması sağlanmış olacaktır (67).

Başlangıç vücut ağırlığından bağımsız olarak obez bireylerde orta düzeyde kilo kaybı (5kg) glisemik kontrolü iyileştirir. Ağırlık kaybının dramatik etkisi insülin duyarlı dokulardaki değişiklikler ve artmış beta hücre aktivitesine bağlıdır; insülin rezistansı azalır, glukoz üretimi azalır ve azalmış glukoz düzeyleri glukoz ile stimüle olan insülin salınımını artırır. Kilo kaybının yararlı etkileri glukoz ile sınırlı olmayıp aynı zamanda lipid profillerinde iyileşme ve sistemik kan basıncında düşüş de oluşturur. Genel olarak nasıl kilo kaybedildiğinin az bir rolü olmakla beraber iyi yaşam kalitesi korunur ve yeterli besin alınır. Başarılı kilo kaybı uzun süreli amaçları vurgulayan destekleyici çevre, enerji harcanmasını arttıran düzenli egzersiz ve uzun süreli davranış modifikasyonunun kombinasyonu ile sağlanır (68).

İnsülin direncinde düzenli egzersiz önemli bir yardımcıdır. Uzun dönemli çalışmalar düzenli egzersizin, insülin duyarlılığı ve karbonhidrat metabolizmasına uzun dönemli yararlı etkilerinin olduğunu göstermiştir. Egzersiz aynı zamanda kilo vermeye ve bu durumun korunmasına böylece glisemik kontrolün iyileşmesine ve kardiyovasküler risk üzerine olumlu etkileri vardır. Genel olarak ortalama egzersiz düzeyi haftanın çoğu gününde önerilmelidir (68).

Yaşam tarzı değişiklikleri ve beslenme öneri ile beklenen yanıt alınamayan hastalarda medikal tedavi düşünülebilir.

2.2.6.1. Biguanidler (Metformin)

Günümüzde ulaşılabilir tek biguanid metformindir. Sulfanilürelerden farklı olarak insülin duyarlaştırıcı olarak etkir. Bu etkisini glukoneogenezisi baskılayarak hepatik glukoz üretiminin azaltılması ile yapar. Metformin periferik glukoz

tüketimini de artırabilir ancak bu etkisi glukotoksisitenin azaltmasına da bağlı olabilir. Metforminin etkileri ekstrapankreatik olduğundan insülin seviyeleri genelde düşer, eğer insülin tedavisinin ateroskleroz gelişimini artırdığı teoremi doğru ise potansiyel bir avantajı olabilir. Metforminin diğer avantajları, hafif kilo kaybı, LDL ve trigliserid düzeylerinde hafif azalma ve çok az hipoglisemiye neden olabilmesidir. Başlıca abdominal ağrı, şişkinlik, bulantı, diyare ve anoreksi gibi gastrointestinal yan etkileri olabilir. Bu yan etkiler özellikle kilo kaybının nedenidir.

Metformin nadiren laktik asidoza neden olabilir ve bu yüzden karaciğer yetmezliğinde, renal yetmezlikte, kalp yetmezliğinde, metabolik asidozda ya da alkoliklerde verilmemelidir. İlaç aynı zamanda dehidrate hastalara cerrahiden ya da radyokontrast madde verilmeden 48-72 saatten önce kesilmelidir (68).

2.2.6.2. Tiazolidindionlar (TZD, glitazonlar)

TZD'ler PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ)'nin aktivasyonu yolu ile insülin direncini azaltır. PPAR- γ karbonhidrat ve lipid metabolizmasını düzenleyen ve insüline cevap veren genlerden birkaçının transkripsiyonunu düzenleyen bir nükleer reseptördür. TZD'lerin biyolojik etkisi periferik glukoz metabolizmasının uyarılması ile ilgilidir. PPAR- γ aktivasyonu aynı zamanda lipolizi azaltır ve periferik adiposid farklılaşmasını artırır. Böylece TZD'ler büyük olasılıkla insülin duyarlaştırıcı etkisine katkısı olan karaciğer, kas ve visseral dokulardan subkutan dokulara doğru yağ depolarının yeniden dağılımını sağlar. Eş zamanlı adiponektin gibi adipositokinlerde artış olur, TZD'ler ile tedavi edilenlerde 2-3 kat artmıştır.

Metformin ve sulfanilürelerle karşılaştırıldığında monoterapide TZD'lerin glukoz düşürücü etkileri benzer olsa da etki süreleri daha geçtir. TZD'lerin klinik avantajları günde tek doz kullanımı, az hipoglisemi, azalmış dolaşan insülin seviyeleridir. TZD'lerin daha birçok sayıda potansiyel olarak yararlı etkileri vardır: trigliserit düzeylerini düşürmeleri; daha yüksek HDL seviyeleri, LDL de düşüş, kan basıncında düşüş, daha iyi endotel fonksiyonları, azalmış vasküler inflamasyon ve fibrinolitik aktivite. Diğer oral hipoglisemik ajanlarla karşılaştırıldığında TZD'ler daha pahalıdır. TZD'lerin yan etkileri genelde sıvı tutulumu ve yağ redistribusyonu ile ilgilidir ve kilo alımı, ödem, hafif anemi ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesini

kapsar. Bu yan etkiler eş zamanlı insülin tedavisi alan hastalarda da görülür. Bu yüzden artık bu ilaç Newyork kalp cemiyeti sınıf 3-4 kalp yetmezliği ve ciddi anemisi olan hastalarda önerilmemektedir. Paradoksik olarak, bu ajanlar karaciğer yağ içeriğini azaltmaktadır ve sıklıkla obez, Tip 2 diyabetli, non alkolik steatohepatiti olan hastalarda bulunan histolojik ve biyokimyasal anormallikleri düzeltebilirler, ancak bu konuyla ilgili daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır (68).

2.3. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom merkezinde insülin direncinin yer aldığı glukoz toleransında bozulma, diabetes mellitus, lipid metabolizma bozuklukları, abdominal obezite, sistemik kan basıncında yükseklik, aterosklerotik kalp hastalığı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin birarada toplandığı bir hastalıklar kümesidir. MetS farklı olarak insülin direnci sendromu, polimetabolik sendrom, sendrom X, kardiyometabolik sendrom, Reaven sendromu ve dismetabolik sendrom gibi farklı isimlerle de tanımlanmıştır (69).

2.3.1. Tarihçe

Reaven ilk defa 1988 yılında değişik risk faktörlerinin yüksek oranda birarada bulunduğuna dikkat çekmiş ve bu birlikteliğe sendrom X adını vermiştir. Kardiyovasküler hastalıkların sıklığını artırdığını ifade etmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) de MetS'i bozulmuş açlık glukozu, diyabet, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin rezistansı ile birlikte sistemik hipertansiyon (> 140/90 mmHg), santral obezite, dislipidemi ve mikroalbuminüriden iki ve daha fazlasının birlikteliği olarak tanımlamıştır (Tablo 5). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; NCEPATP III) ise erişkinlerde, MetS tanısının konulabilmesi için Tablo 6'da gösterilen beş kriterden üçünün birlikteliğinin tanısal olduğunu belirtmiştir (66).

Tablo 5:Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)-1999, metabolik sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

- Bozulmuş glukoz toleransı
- İnsülin direnci
- Açık diabetes mellitus

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Mikroalbuminüri (idrarda albumin atılımı $> 20 \mu\text{g/dakika}$ veya albumin/kreatinin oranı $> 30 \text{ mg/g}$)
- Hipertansiyon (kan basıncı $> 140/90 \text{ mmHg}$ veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi $> 150 \text{ mg/dL}$ veya HDL düzeyi erkekte $< 35 \text{ mg/dL}$, kadında $< 40 \text{ mg/dL}$)
- Abdominal obezite ($\text{BKİ} > 30 \text{ kg/m}^2$ veya bel/kalça oranı erkekte > 0.90 , kadında > 0.85)

Tablo 6:National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), metabolik sendrom tanı kriterleri

- Hiperglisemi (açlık kan glukozu $\geq 100 \text{ mg/dL}$)
- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde $> 102 \text{ cm}$, kadınlarda $> 88 \text{ cm}$)
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85 \text{ mmHg}$)
- Hipertrigliseridemi ($\geq 150 \text{ mg/dL}$)
- Düşük HDL (erkeklerde $< 40 \text{ mg/dL}$, kadınlarda $< 50 \text{ mg/dL}$)

Uluslararası Diyabet Federasyonuna (IDF) göre 2006 yılında birbirinden farklı etnisitelere göre düzenlenmiş tanı kriterlerini içeren uluslararası bir tanı rehberi yayınlanmıştır. Bu rehber göre santral obezite ve trigliserid yüksekliği İD varlığını ifade etmektedir. Dolayısıyla MetS tanısının konulabilmesi için santral obezite şart koşulmuş ve buna ilaveten düşük HDL kolesterol düzeyi, yüksek trigliserid seviyesi, yüksek sistolik kan basıncı değerleri ve yüksek açlık plazma glukozu değerlerinden en az iki tanesi yer almalıdır. IDF'nin bu kılavuzu DSÖ ve NCEP-ATP III kılavuzunda belirtilen santral obezite tanısındaki bel çevresi üst sınırlarını farklı etnisiteler için farklı değerlerle tanımlamıştır. Avrupalı erkek popülasyon için santral obezite tanısında bel çevresi sınırlarını erkek bireylerde 94 cm , kadın bireylerde 80

cm olarak tanımladı, Güney Asyalı ve Çinli erkek bireylerde 90 cm, kadın bireylerde 80 cm; Japon erkek popülasyonunda 85 cm, kadın popülasyonda 80 cm'nin üzerindeki değerleri santral obezite olarak tanımlandı (Tablo 7) (69).

Tablo 7:International Diabetes Foundation (IDF) 2006, metabolik sendrom tanı kriterleri

- Abdominal obezite (bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve
- Aşağıdakilerden en az ikisi:
 - Trigliserid ≥ 150 mg/dL
 - Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dL veya tip 2 diabetes mellitus
 - HDL: erkekte < 40 mg/dL, kadında < 50 mg/dL
 - Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMĐ) 2005 senesinde yayınladığı MetS tanı rehberinde İD'yi de içeren 1998 DSÖ MetS tanı kriterleriyle, IDF'nin 2006 senesinde bildirdiği MetS kılavuzlarından faydalanarak yeni bir tanı rehberi oluşturmuştur. TEMĐ'in MetS'in tanısında önerdiği tanı kriterleri diğer kılavuzlarla mukayeseli bir şekilde Tablo 8'de gösterilmiştir (69).

Tablo 8: Kılavuzların metabolik sendrom tanı kriterlerinin karşılaştırılması

	DSÖ, 1998	NCEP-ATP III,	TEMD, 2019	IDF, 2006
Bel çevresi		Erkeklerde > 102 cm Kadında > 88 cm	Erkeklerde \geq 102 cm Kadında \geq 88	Erkeklerde \geq 94 cm Kadında \geq 80 cm
Bel/kalça oranı	Erkeklerde > 0.90 Kadında > 0.85	-	-	-
BKI	\geq 30 kg/m ²	-	-	-
Trigliserid	\geq 150 mg/dL	\geq 150 mg/dL	\geq 150 mg/dL	\geq 150 mg/dL
HDL	Erkeklerde < 35 mg/dL Kadında < 50 mg/dL	Erkeklerde < 40 mg/dL Kadında < 50 mg/dL	Erkeklerde < 40 mg/dL Kadında < 50 mg/dL	Erkeklerde < 40 mg/dL Kadında < 50 mg/dL
Kan basıncı	\geq 140/90 mmHg	\geq 130/85 mmHg	\geq 130/85 mmHg	\geq 130/85 mmHg
Glukoz	Tip 2 diabetes mellitus, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı,	AKŞ \geq 100 mg/dL	AKŞ \geq 100 mg/dL	AKŞ \geq 100 mg/dL veya tip 2 diabetes mellitus
İdrar albumin/kreatinin oranı	\geq 30 mg/g	-	-	-

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, NCEP-ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III, TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2.3.2. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi.

2001 Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) kriterleri ile tanımlanan metabolik sendromun prevalansı, ABD'de üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Araştırmasına katılan (NHANES III, 1988-1994) 8814 erişkinde değerlendirildi (70). Genel prevalans, yaşa bağlı bir artışla yüzde 22 idi (sırasıyla 20 ila 29, 60 ila 69 ve > 70 yaşlarında yüzde 6,7, 43,5 ve 42,0). Meksikalı Amerikalılar yaşa göre düzeltilmiş en yüksek prevalansa sahipti (yüzde 31,9). Afrikalı Amerikalılar ve Meksikalı Amerikalılar arasında, prevalans kadınlarda erkeklerle göre daha yüksekti (sırasıyla yüzde 57 ve 26). NHANES 1999'dan 2000'e kadar olan veriler, prevalansın, özellikle kadınlarda artmaya devam ettiğini göstermektedir (71). Metabolik sendrom giderek daha yaygın hale geliyor. NHANES 1999 ila 2002 veri

tabanından elde edilen verileri kullanarak, katılımcıların yüzde 34,5'i NHANES III'teki yüzde 22'ye (1988-1997) kıyasla metabolik sendrom için ATP III kriterlerini karşılamıştır. Ayrıca, 2005 revize ATP III kriterlerine göre tanımlanan metabolik sendrom, 1990'lı yılların başında yapılan başlangıç muayenesinde diyabet veya kardiyovasküler hastalığa (CVD) sahip olmayan, 22 ila 81 yaşlarındaki 3323 Framingham Kalp Çalışması katılımcılarında değerlendirildi. Başlangıçta, metabolik sendromun prevalansı erkeklerde yüzde 26,8 ve kadınlarda yüzde 16,6 idi. Sekiz yıllık takip süresinden sonra, erkekler arasında prevalansta yüzde 56 artış, kadınlarda yüzde 47 artış oldu (70,72).

Ülkemizde ise Metabolik Sendrom Derneğinin çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study) 4057 kişinin katılımı ile 2010 yılında gerçekleştirilmiştir. Bel çevresi kadınlarda > 80 cm erkeklerde ise > 94 cm, üst sınır olarak kabul edilmiştir ve çalışma sonuçlarına göre kadınlarda MetS sıklığı %43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak bulunmuştur. Ayrıca yaş ilerledikçe MetS sıklığında artış izlenmiştir 60-64 yaş aralığındaki kişilerde MetS sıklığı %57.7 olarak bulunmuştur (73).

2.3.3. Metabolik Sendrom Etyopatogenezi

Metabolik sendromun patojenik mekanizmaları karmaşıktır ve tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. MetS'in bileşenlerinin ayrı ayrı patolojileri mi, yoksa ortak bir patojenik mekanizmanın tezahürlerini temsil edip etmediği hala tartışılmaktadır. MetS'in coğrafi dağılımındaki geniş çeşitlilik, gelişmekte olan dünyadaki son durumda fazla kalori tüketimi ve fiziksel aktivitenin olmaması gibi çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin önemini vurgulamaktadır. Visseral adipozitenin, MetS'de yer alan yolların çoğu için birincil tetikleyici olduğu gösterilmiştir; bu nedenle, yüksek kalorili bir alımın ana nedensel bir faktör olarak önemini vurgulamaktadır (74). Önerilen tüm mekanizmaların arasında, insülin direnci, nörohormonal aktivasyon ve kronik inflamasyon, MetS'nin kardiyovasküler hastalıkların başlaması, ilerlemesi ve geçişinde ana oyuncular olarak rol aldığını göstermektedir(75).

Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinde (FFA'lar) insülin direnci kaynaklı artışın MetS patogenezinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. İnsülin, kas ve

karaciğerde glukoz alımını arttırır, lipolizi ve hepatik glukoneogenezi inhibe eder. Adipoz dokusunda insülin direnci, insülin aracılı lipoliz inhibisyonunu bozmakta, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinde artışa neden olmaktadır ve bu da insülinin antilipolitik etkisini daha da engellemektedir (76).

Serbest yağ asitleri kastaki protein kinaz aktivasyonunu inhibe ederek glukoz alımını azaltır. Karaciğerde glikoneogenezi ve lipogenezi destekleyen protein kinaz aktivasyonunu arttırırlar. Net etki, öglisemiye korumak için bir hiperinsulinemik durumun oluşturulmasıdır. Sonunda, telafi başarısız olur ve insülin sekresyonu azalır. Serbest yağ asitleri ayrıca pankreasın beta hücrelerine lipotoksiktir ve insülin sekresyonunun azalmasına neden olur (77). İnsülin direnci ayrıca, insülinin vazodilatör etkisinin kaybı ve serbest yağ asitlerinin neden olduğu vazokonstriksiyon nedeniyle hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. Ek mekanizmalar arasında artmış sempatik aktivasyon ve böbreklerde sodyum Emilimi bulunur.

İnsülin direnci ayrıca serum viskozitesinde, protrombotik bir durumun indüklenmesinde ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına neden olan adipoz dokusundan pro-enflamatuar sitokinlerin salınmasına neden olur. Viseral yağ birikintileri, subkütan yağdan daha fazla insülin direncine katkıda bulunur, çünkü visseral lipoliz, splenik dolaşım yoluyla karaciğerde serbest yağ asitlerinin artmasına neden olur. Serbest yağ asitlerindeki artış, trigliserit sentezinin artmasına ve karaciğerde trigliserit bakımından zengin çok düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) içeren apolipoprotein B'nin üretilmesine neden olur. Küçük, yoğun LDL kolesterolündeki artış ve HDL kolesterolündeki azalma, karaciğerde değişmiş lipid metabolizmasının neden olduğu insülin direncinin dolaylı etkileridir.

Visseral adipoz doku ayrıca metabolik olarak daha aktif kabul edilir ve protrombotik bir durumu destekleyen plazminojen aktivatör inhibitörü, düz kas hücresi proliferasyonunu ve vasküler yeniden şekillendirmeyi destekleyen büyüme faktörü gibi heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü ve daha yüksek miktarda biyolojik olarak aktifleştirici proteinler sentezler. Adipositlerin endokrin ve bağışıklık özelliklerinin keşfi, MetS'in gelişimine dair daha fazla mekanik bakış açısı sağlamıştır. Viseral adipoz dokusundan salınan adipokinlerin MetS ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Leptin, hipotalamusun aracılık ettiği enerji homeostazını kontrol eden ve Th-1 yolunu aktive eden bağışıklık hücrelerini uyardığı bilinen bir adipokindir. Obezite, leptin seviyelerini artırır ve yüksek leptin seviyeleri, artmış kardiyovasküler risk ile doğrudan ilişkilidir. Adiponektin, anti-enflamatuar ve anti-aterojenik bir adipokindir ve etkileri, leptinin etkileri ile karşılaştırılır. Adiponektin anti-aterojenik özelliklere sahiptir ve hem vasküler reaktiviteyi hem de düz kas proliferasyonunu azaltır ve plak stabilitesini artırır. Adiponektin, diyabet, hipertansiyon ve akut miyokard infarktüsü gelişimine karşı koruyucu bir faktör olarak kabul edilmiştir. Yağ dokusu kütleindeki artış, sonunda kardiyovasküler hastalık riskini artıran, azalmış adiponektin ve daha yüksek leptin seviyeleri ile ilişkilidir.

MetS'de çeşitli aterojenik yolların aktivasyonu, sonunda MetS'in klinik belirtilerine yol açan son ortak bir inflamasyon yolu ile sonuçlanır. Daha önce tarif edildiği gibi, obezite ve insülin direncinin neden olduğu sistemik oksidan stres, ateroenez ve doku fibrozisine neden olan sinyal kaskadlarının aktivasyonunun artmasına neden olur. Enflamasyon kardiyovasküler hastalık patogenezinde önemli bir rol oynar ve MetS'li hastalarda yaklaşık 20 inflamatuvar belirteçin yükseldiği gösterilmiştir(74,78). Bu belirteçlerin nedensel bir rol oynaması veya sadece devam eden inflamasyonun parçaları olup olmadığı tartışmalıdır.

Adipoz doku içindeki makrofajlar tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) salgılar ve adipoz doku kütleindeki artışla üretimi artar. TNF-a, yağ dokusunda ve düz kas hücrelerinde insülin reseptörlerinin fosforilasyonuna ve inaktivasyonuna neden olur, lipoliz indüksiyonu serbest yağ asitleri yükünü artırır ve adiponektin salımını inhibe eder (74,79). Yüksek serum TNF- α seviyeleri, her ikisi de MetS'nin ana bileşenleri olan obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir(80).

İnterlökin 6 adipositler ve immün hücreler tarafından üretilen bir sitokindir ve karmaşık düzenleyici mekanizmalara sahiptir. IL-6'nın üretimi vücut yağındaki artış ve insülin direnciyle birlikte artar.

Karaciğer, kemik iliği ve endotel üzerine etki eder ve karaciğerde C-reaktif protein (CRP) de dahil olmak üzere akut faz reaktanlarının üretimine neden olur. Bazı çalışmalar yüksek CRP seviyeleri ile MetS, diyabet ve kardiyovasküler hastalık

gelişimi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. IL-6 ayrıca protrombotik bir duruma yol açan fibrinojen seviyelerini arttırır (74,81).

2.3.4. Metabolik Sendromda Tedavi Yaklaşımları

Metabolik sendrom, hem aterosklerotik hem de aterosklerotik olmayan kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilidir. Riskin kendi bileşenlerinin toplamı mı yoksa bu bileşenlerin kümelenmesinin oluşturduğu sinerjik etkininmi bir sonucu olduğu, hala tartışma konusudur. Motillo ve arkadaşları tarafından yapılan son bir meta-analiz sonuçları, MetS'in kardiyovasküler hastalık sonuçları riskini ikiye katladığını ve tüm nedenlere bağlı ölümleri 1,5 kat arttırdığını belirtti (82).

2001'de Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) metabolik sendromlu hastalarda iki ana terapötik hedef önerdi (83). Bu hedefler Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) bir raporuyla (tablo 3) ve Endokrin Derneği'nin klinik kılavuzlarıyla güçlendirildi (84,85).

- Kilo yönetimini yoğunlaştırarak ve fiziksel aktiviteyi artırarak altta yatan nedenlerin (fazla kilo / obezite ve fiziksel hareketsizlik) tedavi edilmesi.
- Yaşam tarzı değişikliğine rağmen devam etmeleri durumunda, kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavi edilmesi.

İnsülin direncini, insülin etkisini artıran ilaçlarla tedavi etmek mümkündür (örn., Tiyazolidindionlar ve metformin). Bununla birlikte, böyle bir yaklaşımın kilo verme ve tek başına egzersizle karşılaştırılmasının klinik sonuçları henüz net değildir (86).

2.3.4.1. Yaşam Tarzı Değişikliği, Diyet Ve Egzersiz

Kilo azaltmaya ve artan fiziksel aktiviteye odaklanan agresif yaşam tarzı değişikliği, metabolik sendromun tedavisinde birincil tercihtir (87). Kilo yönetiminin metabolik sendrom bileşenlerinin ilerlemesini önlemedeki önemi, Genç Yetişkinlerde Koroner Arter Risk Gelişimi (CARDIA) çalışması ile gösterilmektedir (88).

5115 genç yetişkinin (18 ila 30 yaş arasındaki) katıldığı bir gözlemsel çalışmada, 15 yıl boyunca vücut kitle indeksi artan grupta vücut kitle indeksi sabit seyreden gruba göre MetS bileşenlerinin olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (70).

Metabolik sendromun tedavisi için çeşitli diyet yaklaşımları önerilmiştir. Metabolik sendromu olan çoğu hasta aşırı kiloludur ve insülin duyarlılığını artıran kilo kaybı, tüm diyet yöntemlerinin birincil hedefidir.

Akdeniz diyetini (meyve, sebze, kuruyemiş, tam tahıl ve zeytinyağından yüksek) düşük yağlı bir diyetle karşılaştıran bir çalışmada, Akdeniz diyet grubundaki deneklerde daha fazla kilo kaybı, daha düşük kan basıncı ve gelişmiş lipid profilleri vardı ayrıca azalmış insülin direnci ve düşük inflamatuvar belirteçler tesbit edildi (89).

Düşük glisemik indeksi olan yiyecekler glisemiye ve dislipidemiye iyileştirebilir. Glisemik indeksi düşük, rafine tahılları tam tahıllarla, meyvelerle ve sebzelerle değiştiren ve yüksek glisemik indeksli içecekleri ortadan kaldıran bir diyet özellikle metabolik sendromu olan hastalar için faydalı olabilir (90).

Fiziksel aktivite kılavuzları egzersiz için pratik, düzenli ve ılımlı rejimler önerir. Standart egzersiz önerisi günlük minimum 30 dakikalık orta şiddette (tempolu yürüme gibi) fiziksel aktivitedir. Fiziksel aktivite seviyesinin artırılmasının, faydalı etkiyi daha da arttırdığı görülmektedir.

Karın yağ dokusunun cerrahi yöntemler ile alınması, insülin duyarlılığı veya koroner kalp hastalığı (KKH) için risk faktörlerini iyileştirmemesi bize diyet ve egzersizle elde edilen kilo kaybının negatif enerji dengesi ve kilo kaybının metabolik faydalarını elde etmek için gerekli olduğunu düşündürmektedir(70).

2.3.4.2. Farmakolojik Tedavi

Metabolik sendromu kesin olarak ele almamakla birlikte, klinik denemeler yaşam tarzı modifikasyonlarının yüksek risk altındaki hastalarda tip 2 diyabet gelişme riskini ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü seviyelerini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir. Fakat beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerinin kilo vermede ve hastağı kontrol altına almada yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik destek gerekmektedir.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral hipoglisemik ajanlar arasında, metformin ve tiazolidindionlar (rosiglitazon ve pioglitazon), insülin duyarlılığını artırarak kısmen glukoz toleransını artırır.

Bu ajanların diyabetin önlenmesinde MetS'li hastalarda rolü kesin olarak belirlenmemiştir. Metformin, glukoz toleransı bozuk olan hastalarda diyabet gelişimini önleyebilir veya geciktirebilir, metforminin yoğun yaşam tarzı modifikasyonundan daha az etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca hem yoğun yaşam tarzı müdahalesi hem de metformin tedavisi, başlangıçta metabolik sendromu olmayan hastalarda metabolik sendromun önlenmesinde etkili olmuştur (91).

Diyabetik olmayan metabolik sendromlu hastalarda glisemik kontrol hedefleri hakkında veri yoktur. Öneriler, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransını bazal ağırlığın yaklaşık yüzde 5 ila 10'u kadar kilo kaybı ile tedavi etmek; orta derecede yoğun fiziksel aktivite için günde en az 30 dakika egzersiz, düşük doymuş yağ, trans yağ, kolesterol ve basit şeker alımının azaltılması meyve, sebze ve tam tahıl alımının artırılması önerilmektedir.

Metformin hem bozulmuş açlık glukozu hem de bozulmuş glukoz toleransı olan bazı kişilerde düşünülebilir. Ek olarak, hastalar diyabetik tanı eşliğini geçtiğinde, metformin ile erkenden tedavi önerilmektedir.

ATP III, tip 2 diyabetli hastalarda ikincil korunma için 100 mg / dL'den daha düşük bir serum düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi önermektedir. Kanıtlar, metabolik sendromu, lipid yönetimi hedefleri açısından koroner arter hastalıkları risk eşdeğeri olarak desteklememektedir.

Hipertansiyon kontrolü, diabetes mellituslu hastalarda önemlidir. Hedef kan basıncı, genel popülasyonda olduğundan biraz daha düşük olabilir ve proteinüri ile diyabetik nefropatinin varlığı veya yokluğu ile değişir. Benzer sistemik tansiyon hedeflerinin metabolik sendromlu hastalar için geçerli olup olmadığı açık değildir. Tip 2 diyabette hipertansiyon tedavisinde kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerlerinin (ARB) insülin direncini azaltmaya yardımcı olabileceği konusunda çelişkili veriler vardır. Bu nedenle kardiyovasküler hastalığı veya diyabeti olmayan metabolik sendromlu

hipertansif hastalarda ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin kullanımı henüz net olarak bilinmemektedir (70).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine, Temmuz 2018 ile Şubat 2019 tarihleri arasında başvuran, Tel Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı konmuş, kolşisin kullanan, atak dışı dönemde bulunan, yaşları 18-65 arasında değişen 50 AAA hastası ile yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu 50 sağlıklı kontrol alındı.

Çalışmamız için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 18-KAEK-143 kayıt no lu etik kurul onayı alındı. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapıldı. Hasta ve sağlıklı katılımcılara bilgilendirme formu okutularak, kabul edenlere aydınlatılmış onam formu imzalatıldı ve çalışmaya dahil edildi.

Metabolik parametreleri etkileyecek Cushing hastalığı, hipotiroidi gibi endokrinolojik hastalıkları bulunanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, AAA dışında ek başka romatolojik hastalığı bulunanlar, malignite öyküsü olanlar, böbrek ve karaciğer hastalıkları gibi kronik hastalıkları bulunanlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların ayrıntılı öyküleri alınarak yaş, cinsiyet, hastaların klinik bulguları, hastalık süreleri ve kolşisin dozları gibi bilgileri kaydedildi.

3.2. Ölçümler

Tüm katılımcıların, kan basınçları, boy, kilo ve bel çevreleri ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ): kg/m^2 formülü kullanılarak hesaplandı. Hastaların kan basınçları hasta oturur durumda ve en az 5 dakika istirahat sonrası civalı sfingomanometre ile iki kez ölçüldü ve ortalamaları alındı. Bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior süperior arası mesafenin orta noktasından ölçüldü.

Hastalardan 12 saat açlıktan sonra sabah venöz kan örneği alındı. TG, HDL, LDL kolesterol düzeyleri uygun ticari kitler kullanılarak, Roche Cobas 6000 analizör serisi, cobas C501 modülünde, kalorimetrik enzim yöntemi ile çalışıldı. Açlık kan şekeri ölçümleri, uygun ticari kitler kullanılarak, Roche Cobas 6000 analizör serisi cobas C501 modülünde heksokinaz yöntemi (enzimatik UV testi) ile çalışıldı. İnsülin düzeyleri uygun ticari kitler kullanılarak Roche Cobas 6000 analizör serisi cobas

e601 modülünde ECLIA (Electro Chemi Luminescence Immuno Assay) yöntemi ile değerlendirildi. İD, HOMA-IR: açlık glukoz (mg/dL) x açlık insülin (IU/mL) /405 formülü kullanılarak hesaplandı (55). HOMA-IR >2.7 olan hastalarda İD var kabul edildi.

Çalışmaya alınan olgularda MetS tanısı Tablo 6' da gösterilen revize edilmiş NCEP ATP-3 ölçütlerine göre konuldu (66). 5 kriterden 3 ve daha fazlası bulunan katılımcılarda MetS olduğu kabul edildi.

3.3.İstatistik

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak sunuldu. İstatistiksel test seçimi için verilerin normallik dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Vaka-kontrol gruplarına göre ortalama karşılaştırmaları veri normallik dağılımına uygun olarak bağımsız iki örneklem t-testi (Student's t test) veya Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler arasındaki oran karşılaştırmaları ve ilişki araştırmaları Ki-kare testi ile değerlendirildi. İstatistiki anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 50 (kadın/erkek: 31/19) AAA hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubu (kadın/erkek: 31/19) alındı. Hastaların ortalama yaşları $36,32 \pm 12,84$, kontrol grubunun ortalama yaşları $38,12 \pm 11,04$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Hasta grubunda bel çevresi ortalamaları $83,36 \pm 10,94$, kontrol grubunda $85,82 \pm 11,48$ cm idi, Hastaların vücut kitle indeksleri ortalama $25,34 \pm 4$ kg/m², kontrol grubunun ise $26,26 \pm 3,76$ kg/m² idi. Hasta ve kontrol grubunda bel çevresi ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Hasta ve kontrol grupları için sistolik KB ortalamaları sırasıyla, $115,6 \pm 16,06$ ve $113,1 \pm 12,41$ mmHg; diastolik KB ortalamaları $74 \pm 9,48$ ve $72,7 \pm 8,22$ mmHg idi. Gruplar arasında kan basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Hasta ve kontrol gruplarının HDL düzeyleri sırasıyla; $48,72 \pm 13,79$ ve $52,68 \pm 13,08$ mg/dL idi. TG düzeyleri sırasıyla $112,26 \pm 43,35$ ve $106,58 \pm 48,71$ mg/dl, açlık kan şekeri düzeyleri sırasıyla $90,22 \pm 9,39$ ve $86,71 \pm 9,41$ mg/dL, insülin düzeyleri sırası ile $9,87 \pm 4,41$ ve $9,51 \pm 5,01$ IU/mL, HOMA-IR değerleri sırasıyla $2,19 \pm 1,05$ ve $2,05 \pm 1,37$ olarak bulundu (Tablo 9). Hasta ve kontrol grubu arasında HDL, TG, insülin düzeyleri HOMA-IR ve açlık kan şekeri değerleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 4.1).

Hasta ve kontrol gruplarının LDL düzeyleri sırasıyla; $112,14 \pm 32,53$ ve $125,22 \pm 32,14$ mg/dL idi. LDL düzeyi AAA grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 9).

Hasta ve kontrol grubunda sigara kullanım yüzdeleri sırası ile % 22 ve % 24 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Hastave Kontrol Grubu Özellikleri

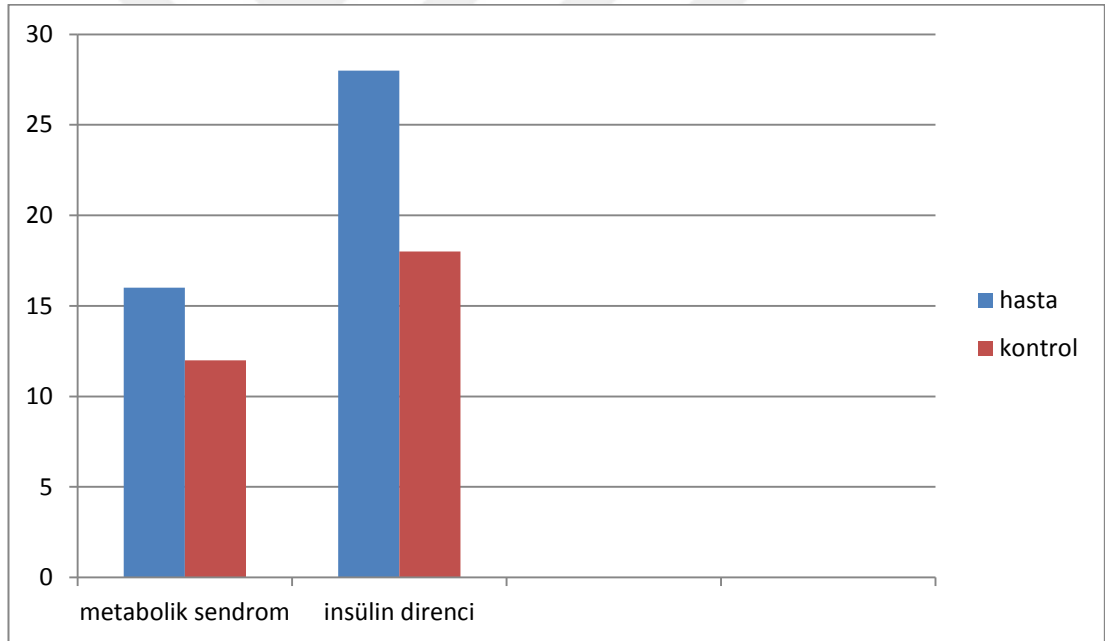
	AAA Hasta Grubu (n=50)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=50)	p
Cinsiyet	E: 19 (% 38) K:31 (% 62)	E: 19 (% 38) K:31 (% 62)	0,999
Yaş	36,32±12,84	38,12±11,04	0,454
VKİ	25,34±4	26,26±3,76	0,239
Bel Çevresi	83,36±10,94	85,82±11,48	0,275
Trigliserit	112,26±43,35	106,58±48,71	0,539
HDL	48,72±13,79	52,68±13,08	0,144
LDL	112,14±32,53	125,22±32,14	0,046
AKŞ	90,22±9,39	86,71±9,41	0,065
İnsülin düzeyi	9,87±4,41	9,51±5,01	0,706
HOMA-IR	2,19±1,05	2,05±1,37	0,564
Sistolik Tansiyon	115,6±16,06	113,1±12,41	0,386
Diastolik Tansiyon	74±9,48	72,7±8,22	0,465
Sigara kullanımı	11 (% 22)	12 (% 24)	0,999

Hasta ve kontrol grupları MetS ve İD sıklıkları açısından karşılaştırıldı. AAA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında MetS ve İD görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tesbit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo 10)(Şekil 4.1).

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubu arasında metabolik sendrom ve insülin direnci sıklığının karşılaştırılması

		AAA Hasta Grubu (n:50)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n:50)	p
İnsülin Direnci	Yok	36(%72)	41(%82)	0,342
	Var	14(%28)	9(%18)	
Metabolik Sendrom	Yok	42(%84)	44(%88)	0,773
	Var	8(%16)	6(%12)	

Şekil 4.1Hasta ve Kontrol Grubunda Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci Sıklığı(%).



AAA hastalarında MetS'i olanların %62.5 inde İD mevcutken MetS'i olmayanlarda İD sıklığı %21.4 ünde gözlemlendi. İki grup arasında İD görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$) (Tablo 11).

AAA hastalarında MetS'i olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında HOMA-IR düzeyi sırası ile $2,81 \pm 0,99$ ve $2,08 \pm 1,04$ olarak saptandı. MetS'li grupta daha

yüksek değerler olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 11).

AAA hastaları kendi içinde kolşisin dozu, hastalık süresi ve sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde MetS'i olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 11).

AAA hastalarında MetS' i olan grupta MetS parametrelerinden biri olan HDL düzeyi $41,75 \pm 13,82$ mg/dL saptanırken, olmayan grupta $50,05 \pm 13,54$ mg/dL olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 11).

AAA hastalarında MetS'i olan ve olmayan grup yaş, VKİ, bel çevresi TG, AKŞ ve LDL düzeyleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri açısından da değerlendirildiğinde tüm parametrelerde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık izlendi ($p < 0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Metabolik sendromu olan ve olmayan AAA hastalarının karşılaştırılması

	AAA Hastalarında Metabolik Sendrom		P
	Yok (n=42)	Var (n=8)	
Yaş	33,26±11,09	52,38±9,15	<0,001
Kolçisin dozu	1,4±0,39	1,5±0,38	0,525
VKİ	24,59±3,59	29,26±3,96	0,002
Bel Çevresi	80,67±9,47	97,5±6,39	<0,001
Trigliserit	103,19±37,95	159,88±40,46	<0,001
HDL	50,05±13,54	41,75±13,82	0,120
LDL	106,62±29,82	141,13±32,48	0,005
AKŞ	88,19±6,82	100,85±13,83	<0,001
İnsülin düzeyi	9,55±4,42	11,54±4,26	0,248
HOMA-IR	2,08±1,04	2,81±0,99	0,071
İnsülin direnci	9(%21.4)	5(%62.5)	0,030
Sistolik tansiyon	111,9±12,92	135±17,73	<0,001
Diastolik tansiyon	72,38±8,21	82,5±11,65	0,004
Hastalık süresi	9,9±5,93	16,75±12,13	0,159
Sigara Kullanımı	8 (% 19)	3 (% 37.5)	0,351

AAA hastalarında İD olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında bel çevresi sırası ile $88,14 \pm 12,16$ cm ve $81,5 \pm 10$ cm olarak saptandı. İD olan grupta daha yüksek değerler olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 12).

AAA hastaları kendi içinde yaş, kolşisin dozu, hastalık süresi ve sigara kullanımını açısından değerlendirildiğinde İD olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 12).

AAA hastalarında İD olan gruptan TG düzeyi $126,57 \pm 45,56$ mg/dL, olmayan grupta $106,69 \pm 41,79$ mg/dL olarak saptandı. LDL düzeyi İD olan grupta $113,5 \pm 33,1$ mg/dL, İD olmayan grupta $111,61 \pm 32,76$ mg/dL idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 12).

AAA hastalarında İD olan ve olmayan grup, VKİ, HDL, AKŞ düzeyleri ve kan basıncı seviyeleri açısından değerlendirildiğinde tüm parametrelerde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12: AAA hastalarının insülin direnci açısından değerlendirilmesi.

	AAA hastalarında İnsülin Direnci		P
	Yok (n=36)	Var (n=14)	
Yaş	34,64±12,03	40,64±14,3	0,139
Kolşisin dozu	1,44±0,41	1,36±0,31	0,475
VKİ	24,59±3,91	27,27±3,69	0,032
Bel Çevresi	81,5±10	88,14±12,16	0,053
Trigliserit	106,69±41,79	126,57±45,56	0,147
HDL	51,42±14,23	41,79±9,95	0,025
LDL	111,61±32,76	113,5±33,1	0,856
AKŞ	87,61±6,46	96,93±12,37	0,001
İnsülin düzeyi	7,98±2,87	14,75±3,96	<0,001
HOMA-IR	1,7±0,6	3,47±0,88	<0,001
Sistolik tansiyon	111,11±11,16	127,14±20,91	0,015
Diastolik tansiyon	71,39±7,62	80,71±10,72	0,001
Hastalık süresi	10,19±6,36	13,07±9,96	0,230
Sigara Kullanımı	3(% 8,3)	5(% 35,7)	0,364

5.TARTIŞMA

AAA otozomal resesif kalıtıma sahip bir hastalıktır ve hastalıktan sorumlu olan gen 16. kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV (Mediterranean Fever) genidir. Bu gen 781 aminoasitlik, Pyrin ya da Marenostin adı verilen bir proteini kodlar. MEFV geni özellikle nötrofillerde ve monositlerde kendini göstermektedir. Pyrin proteini interlökin-1 β (IL-1 β), IL-8, TNF- α , IL-6 gibi inflamasyonda önemli role sahip olan birtakım sitokinler ve hücre ölümünden sorumlu bazı sinyal molekülleri (NF- κ B) ile etkileşime girmektedir. İnflamatuar cevabın başlamasında en önemli rol oynayan sitokinlerden biri IL-1 β ' dir. TNF- α , akut inflamasyonda T helper-1 (Th1) hücrelerinin aktivasyonunu artıran sitokindir. Th1 cevabı da Bir yandan inflamatuvar cevabın gelişimine katkıda bulunur. IL-6 da TNF- α ile sinerjistik etkileşime giren bir sitokindir ve karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezini artırır. Birçok çalışmada bu inflamatuvar sitokinlerin AAA'lı hastalarda belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (92).

AAA sıklıkla kendini sınırlayan ağrılı serözal inflamasyon atakları ile karakterizedir. Ancak hastalarda atak dışı dönemlerde de devam eden inflamasyon, hastaları amiloidoz gibi hayatı tehdit eden komplikasyonların gelişimi için risk altına sokar. Ataklar arasındaki dönemlerde artmış düzeydeki akut faz reaktanları, sitokinler ve diğer inflamatuvar proteinler gibi AAA'da altta yatan subklinik inflamasyonu gösteren çok sayıda kanıt vardır (93).

Tunca ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ataksız dönem AAA hastalarında , asemptomatik AAA taşıyıcılarında ve sağlıklı kontrol grubunda serum CRP değerlerini karşılaştırmışlardır. CRP değerleri hasta ve asemptomatik taşıyıcı grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmıştır (94). Bu çalışmayı destekleyen benzer bulgular başka araştırma grupları tarafından da bildirilmiştir (95,96). Benzer çalışmalardaki sonuçlara bakıldığında AAA hastalarında asemptomatik dönemde de subklinik bir inflamasyonun devam ettiğini düşünülmektedir.

Kronik inflamasyon hem MetS, hem de gelecekteki kardiyovasküler olaylar ile ilişkilidir. Bu ilişki artmış yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (CRP) ile ifade edilir. MetS ve CRP ilişkisi yağ dokusundan salgılanan sitokinler ile ilişkilidir. İnsülin direnci CRP salınımında artışa neden olabilir, insülinin bu etkisi hepatik akut

faz proteini sentezi üzerine olan etkisi ile bağlantılıdır. Kesin mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak İD dislipidemi, inflamatuvar süreç, MetS ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiden sorumlu görülmektedir (97).

Wasmuth, Hermann ve arkadaşları inflamasyon, immünolojik değişiklikler ve hiperglisemi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçler ile İD ve hiperglisemi arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (98).

Lobner ve Füchtenbusch yaptıkları çalışmada, glukoz toleransındaki bozuklukların kronik inflamasyon sürecindeki reaksiyonlar ile ilişkili olduğunu, en önemli mediatörlerden birinin de IL-6 olduğunu belirtmişlerdir yine aynı çalışmada diyabet ve aterosklerozun patogenezinde subklinik inflamasyonun ortak rol oynadığı gösterilmiştir (99).

Birçok romatolojik hastalıkta MetS ve İD birlikteliğinin sebebi olarak bu hastalıkların patogenezindeki inflamatuvar komponentin olduğu düşünülmektedir. Hallajzadeh ve arkadaşları tarafından yeni yapılan bir meta-analizde romatoid artrit hastalarında MetS prevalansı artmış (% 30,65) olarak tesbit edilmiştir (100). Salcedo-Parra ve arkadaşları yaptıkları kohort çalışmasında 9 yıl süre ile takip ettikleri romatoid artritli hasta grubunda erken dönemde MetS sıklığı % 11-18 iken, dokuz yıllık takip sonrasında %34.5 olarak tesbit etmişlerdir (101). Kronik inflamatuvar hastalıklarda TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin arttığı, bu artışın MetS ve İD patogenezinde rol aldığını destekleyen bir çalışmada, Burska ve arkadaşları, romatoid artrit hastalarında anti TNF tedavi alanlarda insülin duyarlılığının arttığını ve İD'nin azaldığı göstermişlerdir (102).

Bir diğer sık görülen kronik inflamatuvar hastalık olan sistemik lupus eritematozus (SLE) ile artmış MetS ve İD sıklığı ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. SLE hastalarındaki kardiyovasküler hastalık patogenezi tam olarak anlaşılammıştır ancak artmış inflamasyon, İD ve tedavide kullanılan steroidlerin buna öncülük ettiği düşünülmektedir. Bu nedenle MetS'in kronik inflamasyon ve hızlanmış ateroskleroz arasında bir köprü vazifesi gördüğü düşünülmektedir (103).

Sun ve arkadaşları yaptıkları meta-analizde SLE hastalarında MetS prevalansının dünya genelinde ortalama % 26 seviyelerinde olduğunu ve bölgelere

göre farklılık gösterebileceğini belirtmişlerdir. Bu sıklığı Avrupa kıtasında %21, Kuzey Amerika'da %35, Güney Amerika'da % 26, Asya'da %26 ve Afrika'da % 38 olarak verirken, bu farklılığın bölgeler arasındaki diyet, yaşam tarzı değişikliği ve genetik faktörlerle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (104).

Gut hastalığı da sık görülen bir inflamatuvar hastalıktır ve gut hastalığında MetS ve İD birlikteliğini inceleyen çalışmalarda literatürde sıkça görülmektedir. Gut hastalığında İD ve bu zeminde gelişen MetS sıklığının patogeneze bakıldığında ise hiperürisemi ön plana çıkmaktadır. Hiperürisemiye bağlı gelişen endotel disfonksiyonunun, nitrik oksit düzeylerinde azalma ile hiperinsülinemi ve insülin direncine yol açtığı düşünülmektedir (105). González-Senac ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gut hastalarında MetS prevalansını %37-%51 aralığında saptamışlardır. Aynı çalışmada gut hastalığının obezite, arteriyal hipertansiyon, dislipidemi gibi komorbidite oluşturan diğer hastalıklarla ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (106).

Behçet hastalığı da MetS gelişimi için artmış risk faktörü oluşturan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Yalçın ve arkadaşları Behçet hastalığında MetS prevalansını araştırdıkları çalışmada, Behçet hastalığının, MetS gelişme riskini 2.67 kat arttırdığını ortaya koymuşlardır (107). Bu çalışmada MetS prevalansı, hasta yaşı ve Behçet hastalığının süresi ile artma eğilimindeydi.

Mathieu ve arkadaşlarının yaptıkları, 1214 ankilozan spondilitli ve 1000 sağlıklı kontrol grubundan oluşan meta-analizde, ankilozan spondilit hastalarında MetS gelişme riskinin 2.13 kat fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada glukoz düzeyi ve VKİ yönünden iki grup arasında fark saptanmazken, TG ve HDL düzeyleri ankilozan spondilit grubunda daha düşük saptanmıştır (108). Miranda-Fillooy ve arkadaşları ise ankilozan spondilitli hastalarda anti TNF tedavisi ile insülin sensivitesinin arttığını göstermişlerdir (109).

Peralto-Amaro ve arkadaşları Meksika'da yaptıkları çalışmada, sistemik sklerozisli hastalarda MetS sıklığını Meksika toplumundan daha yüksek şekilde, %36.4 olarak saptamışlardır (110).

AAA hastalarında ataksız dönemler de inflamasyonun devam ettiği bilgisi ışığında düşünüldüğünde İD ve bu zeminde gelişen MetS'in AAA hastalarında da diğer inflamatuvar hastalıklarda (RA, SLE, Gut, Behçet Hastalığı, Ankilozan Spondilit, Sistemik Skleroz vb) olduğu gibi yüksek oranda görülmesi beklenilebilir.

Bizim çalışmamızda demografik özellikleri birbirine yakın olan 50 AAA hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldı. Her iki grupta VKİ, bel çevresi, lipid parametreleri, açlık kan şekeri, kan basıncı ve insülin düzeyleri ile İD ve MetS sıklıkları karşılaştırıldı. AAA hastalarında hastalık süresi ve kolşisin kullanımının bunlarla ilişkisi değerlendirildi.

AAA hasta grubunda MetS ve İD sıklığı daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. AAA ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada bakılan parametreler arasında LDL düzeyinin AAA hastalarında istatistiksel olarak düşük ($p<0.05$) saptanması dışında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Sigara kullanımının, hastalık süresinin ve kolşisin dozunun AAA hastalarında MetS ve İD görülme sıklığı üzerine anlamlı bir etkisi izlenmedi.

Sarkis ve arkadaşları 52 AAA ve 30 sağlıklı kontrol grubu arasında non alkoolik yağlı karaciğer sıklığını karşılaştırdıkları çalışmada, MetS ve İD düzeylerini de araştırmışlar ve bizim sonuçlarımızdan farklı olarak, MetS ve İD sıklığını AAA hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır (111).

Candan ve arkadaşları AAA hastaları, asemptomatik birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada insülin direnci ve lipid parametrelerini karşılaştırmışlar, gruplar arasında insülin seviyesi ve HOMA-IR indeksi açısından bizim çalışmamızla benzer şekilde anlamlı farklılık saptanmazken, HDL seviyesi AAA hastalarında ve birinci derece asemptomatik akrabalarında anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Böylece MEFV mutasyonlarının neden olduğu düşük dereceli inflamasyonun bu lipid profili değişikliklerinden sorumlu olabileceği görüşünü savunmuşlardır (112).

Balkarlı ve arkadaşlarının MetS'i olan ve olmayan iki grup arasında MEFV gen mutasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmada M694V, M680I, V726A mutasyon sıklığı her iki grupta benzer saptanırken, R202Q mutasyonunu MetS'li grupta anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. MEFV mutasyonu olan ve olmayan MetS'li hastaları karşılaştırdıklarında ise iki grup arasında laboratuvar ve klinik parametreler yönünden fark bulamamışlardır. Araştırmacılar sonuçta AAA ile ilişkili MEFV gen varyasyonlarının, MetS patogenezinin katkıda bulunabileceği sonucuna varmışlardır (113).

Uğurlu ve arkadaşları AAA hastalarında aterosklerotik plak ve intima media kalınlığını araştırdıkları çalışmada AAA, SLE ve sağlıklı kontrol grubunda, MetS ve İD sıklığını da karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak bizim çalışmamıza benzer şekilde AAA ve kontrol grubu arasında MetS ve İD sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine bizim çalışmamızı ve tartışmamızı destekler şekilde gruplar arasında sadece SLE hastalarında İD artışı izlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada AAA'da, karotis ve femoral intima media kalınlığında sağlıklı kontrol grubuna göre artış olmasına rağmen, SLE'de görüldüğü gibi hızlanmış bir aterosklerozun gözlemlenmediği sonucuna da varılmıştır.

Lipid parametrelerinin de karşılaştırıldığı çalışmada bizim çalışmamızı destekler şekilde LDL kolesterol düzeyleri AAA grubunda düşük saptanmıştır. TG açısından farklılık gözlenmezken, HDL düzeyi AAA hastalarında anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ve bu düşüklüğün kolşisin kullanımı ile ilişkili olabileceği sonucu savunulmuştur. Muhtemel mekanizmaların ise, safra asitleri ve lipidlerin enterohepatik döngüsüne ve hidroksi-metil-glutaryil-CoA redüktaz inhibisyonuna müdahale olarak tanımlanmıştır (114).

Bizim çalışmamızda AAA hastalarında, kontrol grubuna göre HDL daha düşük ve TG daha yüksek saptanırken, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bir başka çalışmada Twig ve arkadaşları aynı yaş grubundan 745 erkek AAA hastası, bunların AAA olmayan sağlıklı 902 erkek kardeşi ve 787714 sağlıklı kişiden oluşan gruplar arasında yapılan geniş çaplı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde AAA hastalarında, diğer enflamatuvar durumların aksine, bakılan parametreler açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptamamışlar, AAA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla MetS'in çoğu bileşeninin daha düşük oranları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (115).

6. SONUÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan karın ağrısı, ateş, eklem ağrıları ve deri döküntüleri ile karakterize olan, otozomal resesif kalıtım gösteren kronik otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA'da en belirgin patoloji periton, plevra ve sinoviyum gibi serozal zarlardaki tekrarlayıcı ve infektif olmayan akut inflamatuvar reaksiyonlardır. Ataksız dönemi de içeren süre boyunca inflamatuvar belirteçler, sitokin ve diğer faktörlerin artmış seviyelerinin fazla sayıda araştırmada gösterilmiş olması, AAA'da devamlı inflamasyonun olduğunu destekleyen kanıtlardır.

Çalışmamızda AAA hastalarında MetS ve İD sıklığı, diğer birçok kronik inflamatuvar hastalıktan farklı olarak, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında farklı bulunmadı. Ayrıca hastalık süresi ve kolşisin dozu gibi parametrelerin de bu durumu etkilemediği gösterildi. MetS ve İD'nin beklenildiği gibi yüksek olmayışı, AAA hastalığının inflamatuvar sürecine özgü farklı bir mekanizmanın olabileceği fikrini düşündürmektedir.

Bizim hastalarımızın tamamı kolşisin kullanmaktaydı. Kolşisin antiinflamatuvar özelliği ön planda olan bir ilaçtır ve lipid metabolizması başta olmak üzere diğer metabolik parametreler üzerine olan etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu özelliği nedeniyle AAA hastalarının diğer kronik inflamatuvar hastalıklardan ayrılmasında, kolşisin kullanımının etkisinin hangi seviyede olduğunun değerlendirilmesi gerekmektedir.

Ayrıca AAA hastalarındaki olası farklı metabolik profilin, altta yatan farklı MEFV gen mutasyonları ile ilişkisi ve bunların İD, MetS ve dolayısı ile kardiyovasküler olaylardan koruyucu olup olmadığını belirlemek için de daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

- 1- Üreten K. Familial Mediterranean Fever Clinical Manifestations. *Turkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics*, 2017. 10(1):13-8.
- 2- Köçeroğlu R. Cytokine Levels Of Familial Mediterranean Fever (FMF) in Attack and Remission Periods. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 2015. 13(1): 1-6.
- 3- Çelepkolu T. The prevalence and level of awareness for ketabolic myndrome among primary health care professionals in the Southeastern Anatolia. *Türk Aile Hek Derg*, 2016. 20 (3): 104-114.
- 4- Hanley AJ. Metabolic and inflammation variable clusters and prediction of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insulin sensitivity. *Diabetes*, 2004. Jul. 53(7):1773-81.
- 5- Işıldak M. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2004.35:96-99.
- 6- Tunca M., Akar S., Onen F., ve ark. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005.84:1-11.
- 7- Arıcı Z.S., Bilginer Y., Özen S., Familial Mediterranean Fever: Epidemiology and Genetics. *Turkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics*, 2017. 10(1):1-7.
- 8- Ozen S., Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol*, 2014,10(3):135-47.
- 9- Ben-Chetrit E., Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*.Volume61, Issue115 October, 2009. Pages 1447-1453.
- 10- Yilmaz E., Ozen S., Balci B. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet*, 2001. 9(7):553.
- 11- Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*, 1997.90(4):797-807.
- 12- French FMFC. A candidate gene for familialMediterranean fever. *Nat Genet* ,1997.17(1): 25-31.

- 13- Booty MG., Chae JJ., Masters SL., ve ark. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit Arthritis Rheum, 2009. 60(6):1851-61.
- 14- Ünüvar E. Çocuklarda periyodik ateş sendromlari. ANKEM Derg , 2010. 24(Ek 2):164-167 .
- 15- Sarı İ., Birlik M., Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever : An updated review. European Journal Of Rheumatology, 2014.21–33.
- 16- Erken E. Ailesel Akdeniz Ateşinin Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics, 2017. 10(1):8-12.
- 17- Pelegrín P. The NLRP3 and Pypin Inflammasomes : Implications in the Pathophysiology of Autoinflammatory Diseases, 2017.8(January).
- 18- Abderrazak A., Syrovets T., Couchie D., ve ark. Redox Biology NLRP3 in fl ammasome : From a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and in fl ammatory diseases. Redox Biol, 2015.4:296–307.
- 19- Álvarez-errico D., Vento-tormo R., Ballestar E. Genetic and epigenetic Determinants in Autoinflammatory Diseases. Frontiers in immunology, 2017,8(March):1–8.
- 20- Erdem I., Saritas F., Karaali R. ve ark. A rare cause of fever in an adult: a case of familial Mediterranean fever. Int Med Case Rep J, 2018. Mar; Volume 11:37–40.
- 21- Fonnesu C., Cerquaglia C., Giovinale M. Ve ark. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. Jt Bone Spine, 2009 May. 76(3):227–33.
- 22- Aslan M., Demir G., Esen R. ve ark. A rare cause of mas- sive ascites: familial Mediterranean fever. Turk J Gastroenterol, 2012.23(3):290-3.
- 23- Sohar E., Gafni J., Pras M. Ve ark. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med, 1967.43(2):227-53.
- 24- Belange G., Gompel H., Chaouat Y., Chaouat D. [Malignant peritoneal mesothelioma occur- ring in periodic disease: apropos of a case]. Rev Med Interne, 1998. 19(6):427-30.
- 25- Bektaş M., Soykan I., Gören D. Ve ark. A rare cause of ascites: Familial Mediterranean fever. Turk J Gas- troenterol, 2008. 19(1):64-8.

- 26- Padeh S., Berkun Y. Familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol*, 2016. 28(5):523–9.
- 27- Langevitz P., Livneh A., Zemer D. Ve ark. Seronegative spondyloarthropathy infamilial Mediterranean fever. *Semin ArthritisRheum*, 1997. 27(2):67-72.
- 28- Majeed HA., Rawashdeh M., el-Shanti H. Ve ark. Familial Mediterranean fever in children: the ex- panded clinical profile. *QJM*. 1999.92(6):309-18.
- 29- Bayram MT., Çankaya T., Bora E. Ve ark. Risk factors for sub- clinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*, 2015.35(8):1393-8.
- 30- Yılmaz R., Ozer S. A Rare Presentation of Familial Mediterranean fever; AcuteScrotum and Hydrocele Amyloidosis. *Iran J Pediatr*, 2010. 20(3):367–9.
- 31- Üstebay S., Üstebay DÜ., YılmazY. Familial Mediterranean Fever. (*JAREM* 2015.5: 89-93)
- 32- Cobankara V., Balkarlı A., Fever FM. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Pamukkale Medical Journal*, 2011. 86–98.
- 33- Yalçıkaya F., Özen S., özçakar ZB. Ve ark. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology*, 2009. 48:395–398
- 34- Brucato A., Emmi G., Cantarini L. Ve ark. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children : a role for IL-1 receptor antagonism. *Intern Emerg Med*, 2018.(123456789).
- 35- Tarantino G., Esposito S., Andreozzi L. Ve ark. Lung Involvement in Children with Hereditary Autoinflammatory Disorders. *International journal of molecular sciences*, 2016. Dec, 17(12): 2111.
- 36- Sarı O., Tanoglu A., Aydoğan U. Birinci Basamakta Ailevi Akdeniz Ateşine Genel Yaklaşım General Approach to Familial Mediterranean Fever in Primary Care. *Konuralp Tıp*, 2013.5(2):75–80.
- 37- Mor A., Shinar Y., Zaks N. Ve ark. Langevitz P. Evaluation of Disease Severity in Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*, 2005. Aug.35(1):57-64.

- 38- Berkun Y., Eisenstein EM., Autoimmunity Reviews Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev* [Internet], 2014. 13(4–5):388–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.045>
- 39- Koyfman A., Lovallo E., Hazen MM. Ve ark. A Taste of Periodic Fever Syndromes. *Pediatr Emerg Care*, 2013 Jul. 29(7):842-8.
- 40- Slobodnick A., Shah B., Krasnokutsky S. Ve ark. Update on colchicine 2017. *Rheumatology*, 2018 Jan 1. 57(suppl_1):i4–11.
- 41- Özen S., Batu ED., Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol*, 2017 Mar 23. 8: 253
- 42- Gören B., Fen T., The metabolic syndrome. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 2008. 28:686-696
- 43- Altunoglu EG. Insulin resistance. *Istanbul Medical Journal*, 13.3 (Sept. 2012). p137+.
- 44- Başaran Y., Kutlu M . Kinetics of Insulin Receptor, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 2015. 8(2):1-8
- 45- Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006. 20: 665-679.
- 46- Lutsey PL., Steffen LM., Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 2008. 117(6): 754-761
- 47- Ahren B., Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab*, 2005. 7(1): 2-8.
- 48- Van Raalte DH., Brands M., Van der Zijl NJ. Ve ark. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2011. 54(8): 2103-2112.
- 49- Baudrand R., Campino C., Carvajal CA. Ve ark. High sodium intake is associated with increased glucocorticoid production, insulin resistance and metabolic syndrome. *Clin Endocrinol*, 2014. 80(5): 677-684.
- 50- Mari A., Ahren B., Pacini G. Assessment of insulin secretion in relation to insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab care*, 2005. 8(5): 529-533.

- 51- Mueckler M. Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem*, 1994.219:713-25.
- 52- Yenigün M (Editör). İnsülin direnci ve ölçüm metodları. In: Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. 2nci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001.839-52.
- 53- Altuntaş Y. İnsülin direncinde tanı testleri. *Journal Clinic Medicine*, metabolik sendrom özel sayısı. İstanbul, 2005.12-8.
- 54- Wallace TM., Levy JC., Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 2004.27 (6):1487-95.
- 55- Matthews DR., Hosker JP., Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*,1985.28(7):412-9.
- 56- Katz A., Nambi SS., Mather K., ve ark. Qualitative insulin sensitivity check index: a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(7):2402-10.
- 57- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*,1988. 37(12):1595-607.
- 58- Resnick LM. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of "syndrome X". *Am J Hypertens*,1993. 6(4):123S-34S.
- 59- Antonini-Canterin F., Mateescu AD., Vriza O., ve ark. Cardiac structure and function and insulin resistance in morbidly obese patients: does superobesity play an additional role. *Cardiology*, 2013.127(3):144-51.
- 60- Groop LC., Saloranta C., Shank M. Ve ark. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991,72(1):96-107.
- 61- Wagenknecht LE., D'Agostino R Jr., Savage PJ., ve ark. Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke*, 1997,28(5):999-1005.
- 62- Juhan-Vaughan I., Alessi MC. Fibrinolysis and risk of coronary artery disease. *Fibrinolysis*, 1996.10(1):127-36.
- 63- Kohler HP. Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly*, 2002.132(19-20):241-52.

- 64- Gerenli M., Tuğrul A., Demir M., ve ark. The relationship between proinflammatory cytokine levels and fibrinolytic system in obese patients. *Balkan Med J*, 2008. 25 (1):44-51.
- 65- Al-Karkhi IH., Ibrahim AE., Yaseen AK. Levels of Insulin, IL-6 and CRP in patients with unstable angina. *Adv Clin Exp Med*, 2013. 22(5):655-8.
- 66- Grundy SM., Cleeman Jr., Daniels SR., ve ark. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005.112(17):2735–52.
- 67- Swinburn BA., Boyce VL., Bergman RN., ve ark. Deterioration in carbohydrate metabolism and lipoprotein changes induced by modern high fat diet in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991.73(1):156-65.
- 68- Silvio E., Robert S. Typ 2 diabetes mellitus. In Goldman L, Ausiello D (eds.). *Cecil Textbook of Medicine*, 23st Ed, Philadelphia: Saunders/Elsevier. 2008. 1749-1756.
- 69- Şendur MA., Güven S. Current Overview of Metabolic Syndrome. *İç hastalıkları dergisi*, 2011. 18: 125-131
- 70- Meigs JB., Nathan DM., Wolfsdorf JI. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X. Literature review current through, Jul 2019. En son güncelleme updated: Jan 15, 2019.
- 71- Ford ES., Giles WH., Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care*, 2004. 27:2444
- 72- Wilson PW., D'Agostino RB., Parise H. Ve ark. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2005. 112:3066.
- 73- Oğuz A., Altuntaş Y., Karsıdağ K. Ve ark. The prevalence of metabolic syndrome in Turkey. *Obesity Reviews*, 2010. 11: 486
- 74- Rochlani Y., Pothineni NV., Kovelamudi S., ve ark. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2017. Aug; 11(8): 215–225.
- 75- Matsuzawa Y., Funahashi T., Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb*, 2011. 18(8): 629–639.

- 76- Boden G., Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*, 2002. 32(Suppl. 3): 14–23.
- 77- Tooke JE., Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med*, 2000. 247(4): 425–431.
- 78- Pant S., Deshmukh A., Gurusurthy GS. Ve ark. Inflammation and atherosclerosis – revisited. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014. 19(2): 170–178.
- 79- Hotamisligil GS., Murray DL., Choy LN. Ve ark. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(11): 4854–4858.
- 80- Tsigos C., Kyrou I., Chala E. Ve ark. Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism*, 1999. 48(10): 1332–1335.
- 81- Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15(11): 2792–2800
- 82- Mottillo S., Filion KB., Genest J. Ve ark. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 56(14): 1113–1132.
- 83- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001. 285:2486.
- 84- Grundy SM., Hansen B., Smith SC.ve ark. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*, 2004. 109:551.
- 85- Rosenzweig JL., Ferrannini E., Grundy SM. ve ark. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93:3671.

- 86- Knowler WC., Barrett-Connor E., Fowler SE. Ve ark. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002. 346:393.
- 87- Magkos F., Yannakoulia M., Chan JL. Ve ark. Management of the metabolic syndrome and type 2 diabetes through lifestyle modification. *Annu Rev Nutr*, 2009. 29:223.
- 88- Lloyd-Jones DM., Liu K., Colangelo LA. Ve ark. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components. the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circulation* , 2007. 115:1004.
- 89- Esposito K., Marfella R., Ciotola M. Ve ark. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*, 2004. 292:1440.
- 90- McKeown NM., Meigs JB., Liu S. Ve ark. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* , 2004. 27:538.
- 91- Orchard TJ., Temprosa M., Goldberg R. ve ark. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* , 2005. 142:611.
- 92- Sarı O., Tanoğlu A., Aydoğan Ü. General Approach to Familial Mediterranean Fever in Primary Care. *Konuralp Tıp Dergisi*, 2013. 5(2):75-80
- 93- Özdemirel AE., Ataman Ş. Chronic Inflammatory Risk Factors and Treatment of Familial Mediterranean Fever. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*, 2015. 8(2):23-32
- 94- Tunca M., Kırkali G., Soytürk M. Ve ark. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet ,(Research letters)*1999.353(9162):1415
- 95- Drenth PH., Poland D., Livneh A. Ve ark. Acute and chronic inflammation in FMF attacks and evidence for acute phase reaction in MEFV heterozygotos(abstract). *Clin Exp Rheumatol*, 2000. 18:B-2.
- 96- Korkmaz C., Özdoğan H., Kasapçopur Ö. Ve ark. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 2002. 61:79-81.

- 97- İslamoğlu Y. Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2008. 6 (3) :168 -174
- 98- Wasmuth, Hermann E., Kunz D., Graf J. Ve ark. Hyperglycemia at admission to the intensive care unit is associated with elevated serum concentrations of interleukin-6 and reduced ex vivo secretion of tumor necrosis factor-alpha. *Crit. Care Med*, 2004. 32: 1109-1114.
- 99- Lobner K., Fuchtenbusch M. Inflammation and diabetes. *Fortschr Med*, 2004. 146:32- 36.
- 100- Hallajzadeh J., Safiri S ., Mansournia M.A. ve ark. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: a comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One* , (2017). Mar 23;12(3).
- 101- Parra-Salcedo F., Contreras-Yáñez I., Elías-López D. Ve ark. Prevalence, incidence and characteristics of the metabolic syndrome (MetS) in a cohort of Mexican Mestizo early rheumatoid arthritis patients treated with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs: the complex relationship between MetS and disease activity. *Arthritis Res Ther*, 2015. Feb 20;17:34.
- 102- Burska A.N., Sakthiswary R., Sattar N. Effects of tumour necrosis factor antagonists on insulin sensitivity/resistance in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015 . Jun 25;10(6).
- 103- Parker B, Bruce I. SLE and metabolic syndrome. *Lupus*, 2013. Oct;22(12):1259-66.
- 104- Sun C., Qin W., Zhang Y.H. ve ark. Prevalence and risk of metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Int. J. Rheum. Dis*, 20 (8) (2017). 917–928,
- 105- Li C., Hsieh M.C., Chang S.J. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr. Opin. Rheumatol*, 2013. Mar;25(2):210-6.
- 106- González-Senac N.M., Bailén R., Torres R.J. ve ark. Metabolic syndrome in primary gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2014. 33(4-6):185-91.
- 107- Yalçın B., Gür G., Artüz F. Prevalence of Metabolic Syndrome in Behçet Disease: A Case-Control Study in Turkey. *Am J Clin Dermatol*, (2013). 14:421–425.

- 108- Mathieu S., Gossec L., Dougados M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res.*,(Hoboken), 2011. Apr;63(4):557-63.
- 109- Miranda-Fillooy J.A., Llorca J., Carnero-López B. Ve ark. TNF- antagonist therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. *Clin. Exp. Rheumatol*, 2012. 30: 850-855.
- 110- Peralta-Amaro A.L., Cruz-Domínguez M.P., Olvera-Acevedo A. Ve ark. Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in systemic sclerosis. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc*, 2015. Jul-Aug;53(4):476-83.
- 111- Sarkis C., Çağlar E., Ugurlu S. Ve ark. Nonalcoholic fatty liver disease and familial Mediterranean fever: are they related?. *Srp Arh Celok Lek*, 2012. Sep-Oct;140(9-10):589-94.
- 112- Candan Z., Akdoğan A., Karadağ Ö. ve ark. Serum lipid changes and insulin resistance in familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol*, 2014. 1(4): 140–143.
- 113- Balkarli A., Akyol M., Tepeli E. ve ark. MEFV gene variation R202Q is associated with metabolic syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016. 20 (15): 3255-3261
- 114- Ugurlu S., Seyahi E., Cetinkaya F. ve ark. Intima-media thickening in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology*, 2009. 48: 911–915.
- 115- Twig G., Livneh A., Vivante A. ve ark. Cardiovascular and Metabolic Risk Factors in Inherited Autoinflammation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014. 99 (10): 2123-2128.