



T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA GGT
DÜZEYLERİ VE NABIZ DALGA HIZI ÖLÇÜMÜ İLE
ARTERİYEL SERTLİK İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Filiz YILMAZ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Şeref YÜKSEL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2012

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA GGT
DÜZEYLERİ VE NABIZ DALGA HIZI ÖLÇÜMÜ İLE
ARTERİYEL SERTLİK İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Filiz YILMAZ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Şeref YÜKSEL

AFYONKARAHİSAR 2012

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında GGT Düzeyleri ile Nabız Dalga Hızı Ölçümü ile Arteriyel Sertlik İlişkisinin Değerlendirilmesi

Tezi Hazırlayan : Dr. Filiz YILMAZ

Tez Savunma Tarihi: 15.06.2012

Tez Kabul Tarihi: 18.06.2012

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Şeref YÜKSEL

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Doç. Dr. Şeref YÜKSEL
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Ahsen
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ONAY
DEKAN
Prof.Dr. Ahmet SONGUR

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Şeref YÜKSEL'e, İç Hastalıkları uzmanlığı eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK, Doç. Dr. Serap Demir, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Ahsen'e, birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, anabilim dalı çalışanlarına, Kardiyoloji A.D. öğretim üyesi Doç. Dr. Ersel ONRAT ve asistanlarına, nabız dalga hızı ölçümlerinin yapılmasında sağladığı destek dolayısıyla Uzm. Dr. Muhammed TAHTA'ya, eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Filiz YILMAZ

AFYONKARAHİSAR 2012

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ.....	3
2.1.1. TANIM.....	3
2.1.2. TARİHÇE.....	4
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	6
2.1.4. ETYOPATOGENEZ.....	7
2.1.5. KALITIM.....	9
2.1.6. MEFV GEN MUTASYONLARI.....	11
2.1.7. FMF ATAĞINI TETİKLEYEN FAKTÖRLER.....	14
2.1.7.1. ÇEVRESEL FAKTÖRLER.....	14
2.1.7.2. MEFV DIŞI GENETİK FAKTÖRLER.....	14
2.1.8. KLİNİK.....	15
2.1.9. TANI.....	17
2.1.9.1. TEL-HASHOMER TANI KRİTERLERİ.....	17
2.1.10. TEDAVİ.....	18
2.2. ENDOTEL FONKSİYONU VE BOZUKLUKLARI.....	18
2.2.1. ENDOTEL FONKSİYONLARINI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.....	21
2.2.2. GİRİŞİMSSEL OLMAYAN YÖNTEMLER.....	21
2.3. ARTERİYEL SERTLİK.....	22
2.3.1. ARTERİYEL SERTLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	22
2.3.2. ARTERİYEL SERTLİĞİN KLİNİK ANLAMI VE ÖNEMİ.....	24
III. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışma grubunun belirlenmesi.....	26
3.2. Karotiko-femoral nabız dalga hızı ölçümü.....	29
3.2. İstatiksel Değerlendirme.....	29
IV. BULGULAR	30
V. TARTIŞMA	34
VI. SONUÇ	39
VII. ÖZET	40
VIII. SUMMARY	42
IX. KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

- DM: Diyabetes Mellitus
HT: Hipertansiyon
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
AKŞ: Açlık kan şekeri
CRP: C-Reaktif Protein
ESH: Eritrosit Sedimentasyon hızı
GGT: Gama Glutamil Transaminaz
AST: Aspartat transaminaz
ALT: Alanin transaminaz
WBC: White Blood cell
PLT: Platelet
NO: Nitrik Oksit
IL-6 : İnterlökin- 6
ATII: Anjiyotensin II
VKİ: Vücut kitle indeksi
FMF: Familial Mediterranean Fever
AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi
MEFV: Mediterranean Fever
NDH: Nabız dalga Hızı
PWV: Pulse Wave Velocity
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo-I: Etnik kökenlere göre MEFV mutasyonlarının dağılımı.....	13
Tablo-II: Hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar verileri.....	27
Tablo-III: FMF' li hastalar ile kontrol grubunun demografik özellikleri.....	30
Tablo-IV: FMF ve kontrol grubunun tam kan sayımı ve inflamasyon belirteçleri.....	31
Tablo-V: FMF ve kontrol gruplarının biyokimyasal verileri.....	31
Tablo-VI: FMF ve kontrol gruplarının renal ve ekokardiyografik değerlendirme sonuçları.....	32

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1: FMF' de inflmasyonunun patofizyolojisi ve pirin.....	8
Şekil-2: MEFV geni.....	11
Şekil-3: MEFV mutasyonu spektrumu.....	12
Şekil-4: FMF' li hastaların genetik analiz sonuçları.....	33

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever- FMF), tekrarlayan serozal inflamasyon, ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit atakları, erizipele benzeyen deri lezyonları ile karakterize olan ve otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Tedavi edilmeyen hastalarda komplikasyon olarak amiloidoz gelişir. Çoğu FMF hastasında kolşisin tedavisi atak oluşumunu ve amiloid gelişimini önler.

FMF hastalarının klinik remisyonunda inflamasyona eğilime sahip oldukları bilinmektedir. Ateroskleroz gelişiminde veya progresyonunda ise sistemik inflamasyonun önemli rolü vardır. Doğal antikoagülan yolun, normal fonksiyonunun özellikle azalan inflamasyon cevaba ihtiyacı vardır. FMF'in subklinik inflamasyon durumunda ise doğal antikoagülan cevabın yükseldiği belirtilmektedir (1).

İnflamasyon, güçlü bir protrombotik uyarandır. İnflamasyon süreci, prokoagülan faktörleri yükseltirken, doğal antikoagülan faktörleri ve fibrinolitik aktiviteyi düşürür. Böylece inflamasyon, hemostatik mekanizmaları tromboz lehine değiştirir. Epidemiyolojik çalışmalarda, inflamasyon ve hemostatik değişim ile kardiyovasküler olayların riski arasındaki ilişkilerde gösterildiği gibi kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyon ve tromboz önemli mekanizmalardır (2). Ayrıca akut ya da kronik inflamasyon ve ateroskleroza bağlı arter damar duvar hasarı endotel disfonksiyona neden olarak arteriyel uyum ve elastisiteyi azaltmaktadır.

Arter sertliği, sol ventrikül afterloadunu arttırarak koroner perfüzyonu azaltır ve kardiyovasküler hastalıklara neden olur (4). Yapılan çalışmalarda arter

sertliğindeki artışın ileri dönem kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi için bağımsız bir gösterge olduğu saptanmıştır (5). Artmış arter sertliği, ileri yaş, cinsiyet, BMI, Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon ve sigara ile ilişkilidir. Nabız dalga hızı (NDH; Pulse Wave Velocity-PWV) olarak adlandırılan teknik arteriyel elastisite göstergesi olarak kullanılmaktadır. NDH, arter genişleyebilirlik ve uyumluluğu ile ters orantılıdır. Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, NDH ölçümlerinin kardiyovasküler riskin belirlenmesinde kullanılabileceği düşünülen klinik durumlardır.

İnflamasyon damar fonksiyonlarını bozarak arteriyel NDH'nı arttırabilir. Romatoid artrit, kollajen bağ dokusu hastalıkları, vaskülitler NDH ölçümleri kullanılarak arter sertliğinin belirlendiği inflamatuvar hastalıklardır. Kronik inflamasyonla seyreden FMF'de NDH ölçümü ile arter sertliği tayini yapılabilir. FMF' li hastalarda NDH ve arter sertliği ile arasındaki ilişkiyi değerlendiren kısıtlı sayıda hasta içeren birkaç çalışma bulunmaktadır.

Gama glutamil transferaz (GGT), genellikle hepatobiliyer hastalıklarda ve alkolik karaciğer hastalığında tanısal test olarak kullanılır. Ama son zamanlarda GGT'nin kardiyovasküler mortalite, morbidite ve ateroskleroz ile bağımsız ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bazı yayınlarda karotis ve koroner arterlerdeki aterom plaklarında GGT aktivitesinin saptandığı belirtilmiştir.

Bu çalışmada, FMF'li hastalarda serum GGT düzeyleri ve NDH ölçümlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve arteriyel sertlik ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

2.1.1. TANIM

Ailesel Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever-FMF), tekrarlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit (serozal inflamasyon) ve erizipele benzeyen deri lezyonları atakları ile klinik seyir gösteren otozomal resesif geçiş gösteren herediter, inflamatuvar bir hastalıktır (6,7).

Hastalık başlıca Akdeniz etrafında yerleşim gösteren Sefardik Yahudiler, Türkler, Araplar ve Ermenileri etkilemektedir. Hastalık nedeni olarak MEFV gen mutasyonu sorumlu tutulmaktadır (8,9).

İlk tanımlandığı 1997 tarihinden itibaren bu gen mutasyonu ile ilişkili olarak giderek artan sayıda çalışma bildirilmektedir. MEFV mutasyonlarıyla klinik tablolar arasında tam bir korelasyon bulunmamasına rağmen bazı durumlarla klinik paralellik söz konusudur. Tedavi konusunda halen kolşisin alternatif olmaya tedavi gibi görünmektedir.

Ataklar genellikle geç çocukluk, adölesan dönemde ortaya çıkmaktadır. %60-70 olguda semptomlar ilk 10 yaşta, %80-90 olguda 20 yaştan önce görülmektedir. Ortalama başlangıç yaşı 4,5 olarak saptanmıştır (14). Atakların sıklığı ve süresi hastadan hastaya değişiklik gösterir. Ortalama süre 1-4 gün, sıklık haftada 1 ile yılda 1 arasında değişebilmektedir.

FMF'in ülkemizde görülme sıklığı 1/1000 olarak bilinmektedir. Taşıyıcılık oranı ise değişik araştırmalarda %15–34 olarak ifade edilmiştir. Bir başka deyişle ülkemizde her 5 kişiden biri taşıyıcı konumdadır. Hastalığın en korkulan yanı böbrek yetmezliğine neden olan amiloidoz ile komplike olmasıdır (10,11).

FMF'den sorumlu olan MEFV geni, 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olmuştur ve 781 amino asit uzunluğunda pirin/marenostri olarak isimlendirilen, nötrofiller, eozinofiller ve aktive olmuş monositlerin sitosollerinde sentezlenen bir proteini kodlamaktadır (10,12). Pirin proteini, FMF atakları sırasında inflamasyon yerinde nötrofillerin aktivitesi ve inflamasyonun inhibe edilmesinde rol aldığı belirtilmektedir. Bu bulgulara rağmen kesin patojeni bilinmemektedir. MEFV geni 10 ekzondan oluşur ve bugüne kadar 76'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır (13).

Türk toplumunda yapılan çalışmalarda, en sık karşılaşılan mutasyonlar E148Q, M680I, M694V ve V726A olarak bildirilmiştir (15). FMF hastalarının klinik remisyonunda inflamasyona yatkın oldukları bilinmektedir.

2.1.2. TARİHÇE

Ailevi Akdeniz Ateşi; Türkler, Araplar, Yahudiler ve Ermeniler'de sık olarak görülür. İlk FMF olguları bu etnik gruplarda tanımlanmıştır. Dünya literatüründe ilk kez 1908 yılında Janeway ve Mosenthal tekrarlayan ateş, abdominal ağrı ve lökositozu olan 16 yaşında Yahudi bir kız olgu yayınlamışlardır (16).

Bu hastalık için: “Periyodik Ateş, Periodik Hastalık”, “Periyodik Peritonit”, “La Maladie Periodique”, “Armenian Disease”, “Benign Paroksizmal Peritonit”, “Familyal Paroksizmal Peritonit”, “Familyal Paroksizmal Poliserözit” gibi çeşitli isimler de kullanılmıştır (17).

İlk olgudan sonra 1945 yılında Amerikalı araştırmacı Siegal, 'Benign Paroksizmal Peritonitis' adı ile tekrarlayan ateş ve karın ağrısı atakları ile seyreden bir klinik sendrom olarak tanımlamıştır (18).

1948 yılında Reiman 'Periyodik hastalık' tanımlamasını kullanmıştır (19). 1951 yılında ilk kez Catton ve Mamou, hastalığın ailevi olduğuna dikkat çekmişler ve 1956 yılında aynı yazarlar FMF'li hastalarda amiloid gelişebileceğini bildirmişlerdir (22). Heler ve Sohar 1958 yılında ilk kez 'Familial Mediterranean Fever' (FMF, Ailesel Akdeniz Ateşi) tanımını kullanmışlar ve 1961 yılında aynı yazarlar hastalığın otozomal resesif kalıtıldığını göstermişlerdir (20,21).

Türkiye'de ise 1946 yılında Marmaralı tarafından 'Garip Bir Karın Sendromu' adı altında ilk olgu Tıp Cemiyeti Mecmuasında rapor edilmiştir (23). Hastalık açasından dönüm noktalarından birisi kolęisinin tedavide etkinliğinin kanıtlanması olmuştur. İlk defa Emir Özkan ve takiben Goldfinger kolęisinin ile FMF hastalarının klinik bulgularının kontrol edilebileceğini ortaya koymuşlardır (24,25). 1970 yılında kolęisinin FMF hastalarında etkin olduğu ve tedavisindeki major ilaç olduğu, ayrıca hastalığın tanısında da kullanımın yardımcı olduğu gösterilmiştir.

Kolęisinin atak sıklığını azaltmanın yanında, düzenli kullanıldığında amiloidoz gelişimini engellediği, duraklattığı ve hatta geriletteği de gösterilmiştir (26).

1992 yılında, FMF geninin 16. kromozom üzerinde olduğu tanımlanmıştır (27). Birbirinden bağımsız çalışan iki ayrı grup tarafından hemen hemen aynı dönemlerde genin tam lokalizasyonunu ve kodladığı aminoasit sıralaması yapılmıştır (28,29). Pysin veya marenostrin olarak adlandırılan bir proteinin

hastalık gelişiminde anahtar rolü böylece ortaya konmuştur. FMF hastalığının tarihsel sürecindeki ikinci önemli gelişme ise 1997 yılında, International FMF konsorsiyumu ve Fransız konsorsiyumu tarafından MEFV geni klonlanması ve 4 missens mutasyonun tanımlanmasıdır (30).

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

FMF, prevalansı en yüksek olan kalıtsal periyodik ateş sendromu olup, tüm dünyada 10.000'den fazla FMF hastası olduğu düşünülmektedir. FMF, doğu Akdeniz ülkerinde özellikle Sefardik Yahudiler (Non-Askenazik), Araplar, Türkler ve Ermeniler gibi Akdeniz kökenli kişilerde daha sık görülmektedir (30). Ancak bu hastalık İtalyanlar, Yunanlılar, Kübalılar ve Belçikalılarda da bildirilmiştir (31). Kuzey Avrupalılar, Afrika kökenli olanlar (zenciler), Çinliler, Hintlilerde neredeyse hiç görülmez. Özellikle Kuzey Afrika ve Orta Doğudaki non-Askenazik Yahudilerde hastalık daha sıktır, daha şiddetli seyreder ve amiloidoz gelişme riski daha yüksektir (6,32).

Sefardik Yahudilerinde prevalans 1/256 -1/1000, taşıyıcılık oranı 1/8-16, Doğu Avrupa kökenli Yahudilerde (Ashkenazi) prevalansı 1/73.000 taşıyıcılık oranı 1/135, Ermenilerde prevalans 1/500, taşıyıcılık oranı 1/7, Türklerde prevalans 1-3/1000, taşıyıcılık oranı 1/3-5 ve Araplarda prevalans 1/2600 taşıyıcılık oranı ise 1/50 olduğu görülür. Türklerde bu oran 1/3-5 olmasına rağmen Türkiye'nin belli bölgelerinden köken alan kişilerde hastalığa daha fazla rastlanılmaktadır (33,34).

FMF'de taşıyıcılık oranının bu kadar yüksek olması, heterozigotluğun hasta olmayan bu kişilerde Akdeniz Bölgesi'ndeki bir patojene selektif avantaj sağladığı hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (33). Akraba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır. FMF'de akraba evliliği sıklığı yaklaşık %30-40 civarındadır. Mutasyonların tanımlanması ve haplotiplerin analizi mutant genlerin atalarının Doğu Akdeniz'den geldiğini

göstermektedir. FMF için aile öyküsü sıklıkla pozitifdir. Hastaların kardeşlerinde ve yakın akrabalarında da hastalığa rastlanabilir (32).

Türk FMF çalışma grubunun yaptığı büyük bir çalışmada FMF vakalarının %70'nin İç Anadolu, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu kökenli olduğu saptanılmıştır (35). Tokat ilinde yapılan saha çalışmasında ise 1.095 kohortta 9 hasta tesbit edilmiş olup, diğer çalışmalardakine göre yüksek bir oranı temsil etmektedir (%0.82) (36).

Hastalık genç yaş hastalığıdır ve 40 yaşından sonra çok nadir görülür. Ortalama başlangıç yaşı 4,5 yaşdır. Hastalığın başlangıç yaşı olguların % 80-95'inde 20, % 50-60'ında ise 10 yaşın altındadır (20). Belirtiler hastaların %60'da yaşamın ilk 10 yılında, %90'da ise ilk 20 yaşta ortaya çıkar. Yaşamın ilk yıllarında bile belirti ortaya çıkabilir. Fakat tanı yaşı klinik bulguların hafif olması veya hekimin tanıyı aklına getirmemesine bağlı olarak gecikebilir (37).

FMF erkeklerde kızlara göre 1.1 ile 2.6 oranında daha sık görülmektedir. Hastalığa bağlı olarak gelişen amiloidoz da erkeklerde belirgin olarak daha fazla rastlanmaktadır(38,39).

Bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık (E/K: 1,5-2/1) olduğu belirtilse de (41). Türk FMF çalışma grubu tarafından her iki cinste de benzer oranlarda gösterilmiştir (E/K:1,2/1) (37). Yine Türkiye'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise E/K:1,8/1 oranında bulunmuştur (40).

2.1.4. ETYOPATOGENEZ

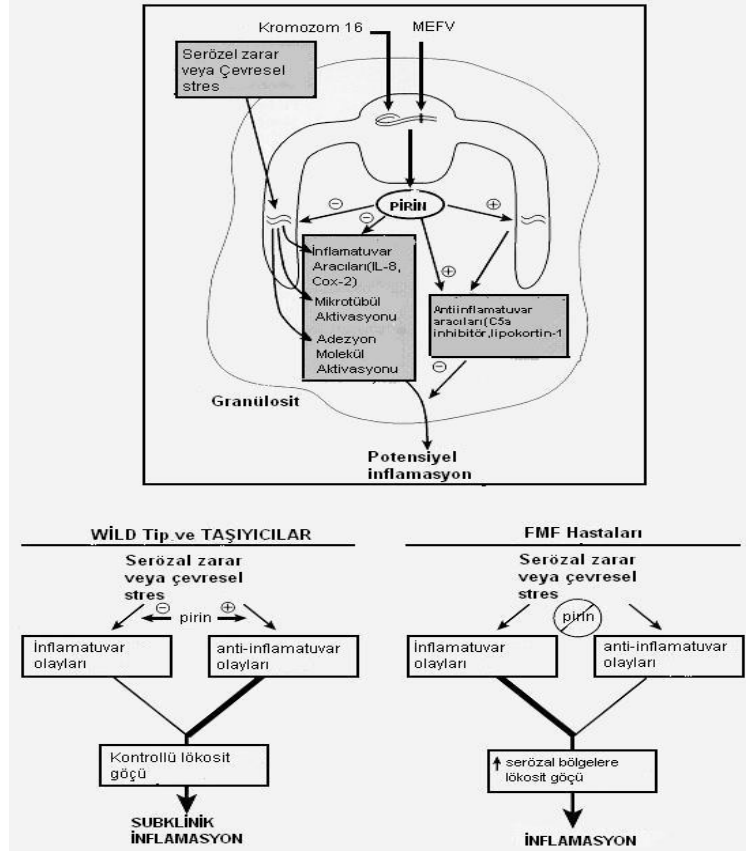
FMF'in etyopatogenezinde altta yatan moleküler mekanizma tam olarak açıklanamamakla birlikte immünolojik olayın rol oynadığı düşünülür. Ataklar

sırasında inflamasyonun bulunduğu bölgelerde nötrofillerin artışının gözlenmesi üzerine nötrofil fonksiyonları ile ilgili çalışmalara ağırlık verilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda FMF’de nötrofil fonksiyonlarının normal olduğu, ancak FMF olmayan hastaların nötrofilleri ile karşılaştırıldıklarında bazı fonksiyonel farklılıkları olduğu gösterilmiştir (42,43).

FMF atak döneminde C-Reaktif Protein (CRP) ve Sedimentasyon gibi akut faz reaktanlarının arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle FMF’in akut faz yanıtından sorumlu tutulan sitokinler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda atak döneminde İnterlökin-2 (IL-2), IL-6, IL-8 ve Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (44,45).

Fonksiyonel bozuklukların FMF patogenezi açıklamada yetersiz kalması ve hastalığın ailevi geçiş göstermesi nedeniyle ataklara neden olabilecek genetik bir faktörün gösterilmesine çalışılmıştır. 1997 yılında AAA ilişkili gen (MEFV gen) bulunmuştur. MEFV geni 16. kromozom lokalizasyonunda yer alır. Esas olarak nötrofil ve kemik iliğinin myelositer prekürsör hücrelerinde Pysin ya da Marenostin denilen 781 aminoasitlik protein kodlamaktadır (41,46). Bu proteinin çekirdeğe ait bir faktör olduğu ve olası fonksiyonunun da inflamasyonda rol alan proteinlerin transkripsiyonunun düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir (47-48).

Proinflamatuvar moleküllerin inhibisyonunu ve antiinflamatuvar proteinlerin transkripsiyonunu artırarak inflamatuvar yanıtı inhibe ettiği düşünülmektedir. MEFV geninin mutasyonu sonucu oluşan anormal Pysin proteini, inflamasyonun etkin olarak baskılanmasını engellemektedir. Böylece artmış ve kontrolsüz inflamasyon ile seyreden durum gelişmektedir (**Şekil-1**).



Şekil-1. FMF inflamasyonun patofizyolojisi ve pirin.

En çok görülen 5 mutasyon; M694V, M680I, M694I, E148Q ve V726A olup bunların çoğuda ekson 10 üzerinde kümelenmiştir. Çalışmalarda Türk ve Akdeniz Bölgesi'nde yaşayan Yahudiler arasında M694V mutasyonunun çok yaygın görüldüğü gösterilmiştir (35, 49). Türk çalışma gurubu tarafından yapılan çalışmada 1090 hastanın genetik analizinde Türk hastalarda M694V den sonra sık olarak M680I ve V726A mutasyonunun bulunduğu gösterildi (35).

2.1.5. KALITIM

FMF otozomal resesif bir hastalıktır. Bununla birlikte homozigot olarak mutasyonları taşıyan her kişide hastalık gelişmemektedir (52). Mutasyonların penetransları farklıdır.

M694V penetransı en yüksek, E148Q en düşük mutasyonlardır (53, 35, 54). Sağlıklı bireylerde MEFV geni taşıyıcılığı açısından Türkiye’de yapılan bir çalışmada 5 yaygın mutasyon araştırılmıştır. E148Q %12, M680I %5, M694V %3, V726A %2, M694I % 0 olarak bulunmuştur.

FMF kalıtımı her ne kadar otozomal resesif olarak bildirilse de otozomal dominant olarak tanımlanan vakalar vardır. Bu durumun özellikle akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda görüldüğü belirtilmektedir (54).

MEFV gen mutasyonlarının tipi FMF klinik özellikleri ile kısmen ilişkili olabilir. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuda her geçen gün yeni çalışmalar bildirilmektedir.

Birçok çalışmada homozigot M694V mutasyonunun taşınması ağır seyirli hastalık ile ilişkilidir. Bu çalışmaların ikisinde homozigot olarak bulunan M694V mutasyonu hastalığın çok daha ağır formu ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda semptomların erken yaşlarda başladığı, atak sıklığının daha fazla olduğu, atakları kontrol altına almak için daha yüksek kolşisin dozuna ihtiyaç olduğu, tedavi almayan hastalarda amiloidoz gelişim riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır. M694V mutasyonunun hem homozigot hem de heterozigot formunun amiloidoz gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

E148Q mutasyonunun daha hafif hastalığa neden olduğu düşünülmektedir (55,56). E148Q mutasyonunu homozigot taşıyan bireylerin %55’i asemptomatiktir ve bu hastalarda amiloidoz gelişimi bildirilmemiştir. Türkiye FMF çalışma grubunun yaptığı çalışmada FMF hastaları arasında M694V en sık mutasyon iken, sağlıklı bireyler arasında en sık mutasyon olarak E148Q

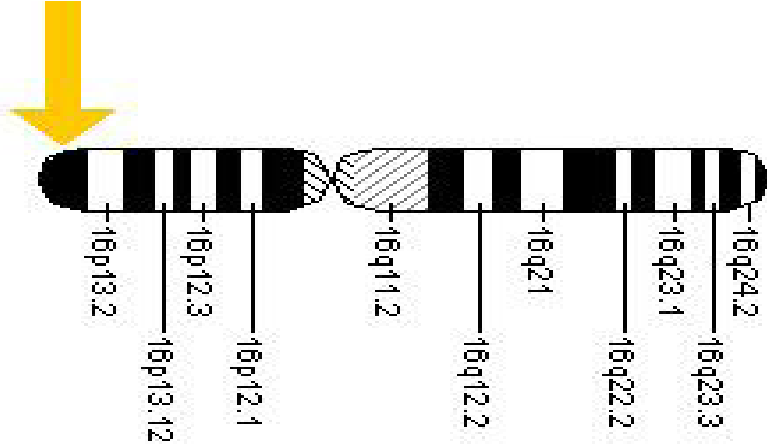
bulunmuştur. Avrupa gibi topluluklarda bulunan çok seyrek olan mutasyonların ise FMF progresyonuna etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir.

M694V mutasyonunun homozigot olarak pozitif bulunduğu Yahudi, Ermeni ve Araplar arasında diğer mutasyonlara göre daha fazla amiloidoz gelişimi olduğu saptanmıştır. Türk toplumunda yapılan iki çalışmada M694V homozigot pozitifliği ile amiloidoz arasında ilişkiye rastlanmamıştır (57, 58). Halbu ki yine Türkiye den yapılan bir başka çalışmada ise M694V homozigot mutasyonu ile amiloidoz arasında bir ilişki bulunmuştur (59). Bu yüzden AAA hastalarının klinik özelliklerini yalnızca MEFV mutasyonu ile tanımlamak doğru olmayacaktır.

E148Q mutasyonu FMF hastalarında klinik tablonun hafif olduğu gösterilmiştir. Yalnız başına E148Q mutasyonunun homozigot olarak bulunması klinik olarak hafif hastalıkla ilişkili olsa da farklı bir mutasyonla birlikte bulunması halinde kliniğin daha ağır seyrettiğine dair kanıtlar gösterilmiştir (53).

2.1.6 MEFV GEN MUTASYONLARI

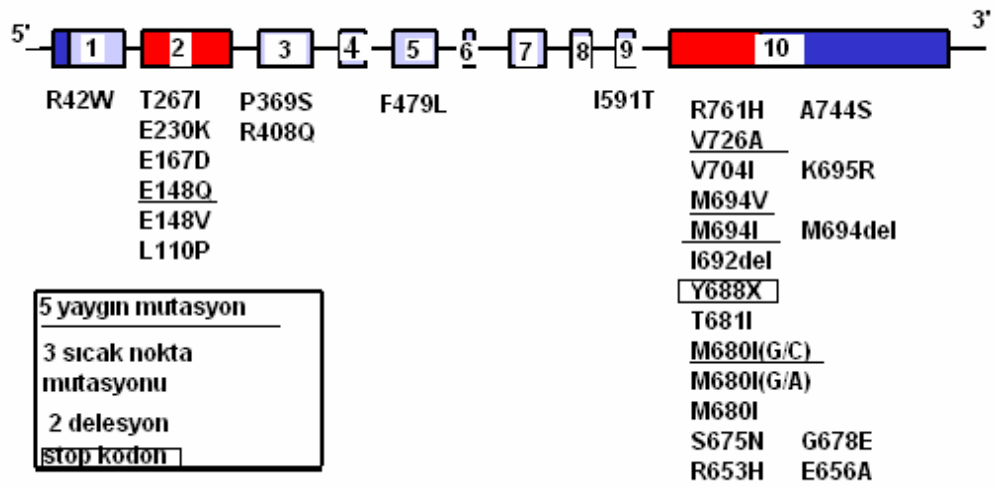
1992 yılında 16.kromozomun kısa kolunda (16p13.3) sırasıyla “telomer-D16S246-MEFVD16S138- sentromer” olarak belirlenmiş olan AAA geni (MEFV) 1997 yılında iki ayrı araştırma grubu tarafından (Fransız AAA Konsorsiyumu ve Uluslararası AAA Konsorsiyumu) yürütülen çalışmalar sonucu pozisyonel olarak klonlanmıştır. MEFV geni 13.3 pozisyonunda 16.kromozomun kısa koluna lokalize olmuştur (**Şekil-2**).



Şekil-2. MEFV geni.

15 kblık bir bölgeyi kapsayan MEFV geni, 10 eksondan oluşmakta ve 781 aminoasitlik bir proteini kodlamaktadır. Aynı anda bulunan genin oluşturduğu proteine Fransız grubu “Marenostrin: Akdeniz”; diğer grup ise “Pyrin: Ateş” ismini vermiştir.

M694V, V726A, M694I, M680I tanımlanan ilk dört mutasyondur ve hepsi ekzon 10’da yer alır (Şekil-3).



Şekil-3. MEFV mutasyon spektrumu.

FMF etiopatogenezinde sorumlu tutulan mutasyonların büyük kısmı missense mutasyonlardır. Bunlardan M694V mutasyonunda 2080'inci nükleotidde A-G transizyonu sonrası, methioninin yerini valin, V726A mutasyonunda 2177'nci nükleotidde T-C transizyonu sonrası valinin yerini alanin, M6870I mutasyonunda 2040'ıncı nükleotidde G-C transversiyonu sonrası methioninin yerini isoleüsin almaktadır. İki mutasyonun ise delesyon mutasyonu olduğu saptanmıştır ki bunlar I692del ve M694del mutasyonlarıdır (21,50).

MEFV gen mutasyonları dağılımı FMF'in sık görüldüğü etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. Genel olarak çoğu etnik gruplarda M694V en sık görülen mutasyondur. Askenazik Yahudilerde farklı olarak V726A (%38) sıklığı, M694V (%16) mutasyonuna göre fazladır. M680I mutasyonu yaygın olarak görülmekle birlikte Arap hastalarla sınırlıdır. Ortadoğu kökenli Araplarda, Afrika kökenlilere göre daha sık V726A mutasyonu görülür. V726A genellikle hastalığın hafif formu ile ilişkili bulunmuştur

E148Q tüm etnik gruplarda görülmektedir ve genel olarak hafif hastalık tablosuyla ilişkilidir. E148Q tüm popülasyonda %10-13 arasında değişen sıklıkta saptanmıştır. Türkiye'de AAA çalışma grubunun yaptığı 1090 FMF'li hastanın genetik incelenmesinde M694V en sık mutasyon olup, M680I, V726A sırasıyla bu mutasyonu izlemiştir (51) (**Tablo-I**).

Tablo-I. Etnik kökenlere göre MEFV mutasyonlarının dağılımı.

MUTASYON	EKSON	NÜKLEOTİD	NÜKLEOTİD DEĞİŞİMİ	ETNİK GRUP
148E-Q	2	442	G-C	Arap,Ermeni,Dürzi,Türk,Fransız
167 E-D	2	543	G-C	Ermeni
267 T-I	2	801	C-T	Polonya,Alman olmayan Musevi
369 P-S	3	1105	C-T	
408 A-G	3	1123	G-A	
479 F-L	5	1413	C-G	Ermeni
680 M-I	10	2040	G-C	Ermeni ,Türk
680 M-I	10	2040	G-A	
681 T-I	10	2042	C-T	
692I-del	10	2074-2076	AAT del	Dürzi(Suriye kökenli)
694 M-V	10	2080	A-G	Yahudi,Ermeni,Arap,Türk
694 M-I	10	2082	G-A	Arap,Türk
694M-del	10	2080-2082	ATG-del	
695K-R	10	2084	A-G	Yahudi,Türk
726 V-A	10	2177	T-C	Dürzi(Suriye),Yahudi,Türk
744 A-S	10	2276	T-C	Arap,Türk
761 R-H	10	2283	G-A	İtalyan,Ermeni,Türk

2.1.7. FMF ATAĞINI BAŞLATAN FAKTÖRLER

2.1.7.1. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

FMF ataklarını başlatan neden, atakların sıklığını, şiddetini belirleyen sebepler tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte ağır emosyonel ve fiziksel stres, diyet alışkanlıkları ve enfeksiyonların atak gelişimini indüklediği düşünülmektedir (60)

2.1.7.2. MEFV DIŞI GENETİK FAKTÖRLER

FMF, otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalık olmasına karşın erkek hastaların sayısının fazla olması ve kadın hastalarda mensturasyon döneminde atak sıklığında artış gözlenmesi, hastalık fenotipi üzerine seks hormonlarının da etkisi olduğunu düşündürmüştür.

Yapılan bir çalışmada östrojenlerin fizyolojik şartlarda kolşisin benzeri etki gösterdiği öne sürülmüştür (61). Bunun sonucu olarak FMF hastalarında erkek cinsiyetin amiloidoz gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür.

2.1.8. KLİNİK

FMF, steril peritonit, plörit ve artrit in tekrarlayan ateş atakları ile karakterizedir.

Ateş yüksekliği hastalığın en tipik bulgularından biridir. Diğer belirti ve bulgulardan önce meydana gelebilir. Genellikle 38-40°C'ye kadar yükselebilir. Hafif ataklarda tek bulgu olarak gözlenebilir (6).

Abdominal ataklar, hastaların yaklaşık % 95'inde olmak üzere en yaygın meydana gelen atak şeklidir. Klinik ve patolojik bulgular, generalize akut peritonitin tanısı ile karışabilir. Aniden yükselen ateşle birlikte karnın bir bölgesinden başlayan ağrı hızla bütün batına yayılır. Ağrı lokalize kalarak apendisit ya da kolesistiti taklit edebilir. Muayenede akut batını düşündürecek tarzda distansiyon, rebound, barsak seslerinde azalma saptanır(62,63). Akut batına benzeyen klinik görüntü, laparotomi ve apendektomiye sebep olabilir. Ataklar ortalama olarak 12-96 saat sürer. Atak sıklığı haftada birden 3-4 ayda bire kadar değişebilir. Zorlu egzersiz ve aktivite, stres, soğuk ortam, kadınlarda mens FMF atağını provoke edebilir (6).

Eklem atağı, FMF'in yaygın bir özelliğidir. Sefarad Yahudi'si hastaların yaklaşık %75'inde meydana gelir ve onların % 16'sında hastalığı gösteren semptomdur. Artrit insidansı Türkler, Araplar ve Ermenilerde, Yahudilerde rapor edilenden önemli ölçüde daha düşüktür. Genellikle en sık alt ekstremitelerin büyük eklemlerini etkileyen monoartrit olarak kendini gösterir. Başlangıç anidir ve 39-40°C civarında ateş vardır.

Yineleyen akut ataklarda, tek eklemde bir kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve hassasiyet ile kendini gösterir. Genellikle bir hafta içinde iyileşir. Hastaların yaklaşık % 5'inde, uzamış artrit olabilir. Genellikle diz veya kalçayı kuşatır. Ayak

bileği ve nadir olarak temporomandibular eklem gibi diğer eklem tutulumları da bildirilmiştir. Semptomlar bir aydan daha fazla devam eder. Klasik klinik görüntü, kronik monoartritir. Kronik oligoartrit nadir olarak görülebilir. Uzamış bazı vakalar, özellikle kalça ve nadiren diğer eklemde olmak üzere, yetmezlik ve eklem replasmanına sebep olan yıkıcı artrit maruz kalmasına rağmen; vakaların çoğunda, artrit tamamen düzelir (64).

Artritli FMF hastaları; daha genç başlangıç yaşına, daha fazla erizipel benzeri eriteme ve daha fazla myaljiye sahiptir ve bu hastaların artritsiz hastalardan daha sık vaskülit ile beraberlikleri vardır. Kronik artritli bazı FMF hastaları, spondilartritin kriterlerine uyar. Onlarda genellikle, unilateral veya bilateral sakroileit, entezit, minimal radyografik spinal tutulumlu sırt ve boyun ağrısı ve spondilartrit ile kıyaslandığında hemen daima HLA-B27 negatiftir (64).

Unilateral plörit yüzünden oluşan göğüs ağrısının akut febril atakları, yalnız başına veya karın ve eklem atakları ile birlikte olabilir. Perikardit FMF hastalarının % 24'ünde gelişir. FMF'in sadece tekrarlayan perikardit, çok nadir olarak bildirilmiştir. Perikardiyel ataklar, nadiren perikardiyal tamponat ve konstriktif perikardite dönüşür (64).

FMF'e vaskülit eşlik edebilir. FMF'de Henoch-Schönlein purpurası en sık görülen vaskülitir. Sıklığı % 5-7 arasındadır. Poliarteritis nodosa ise %1 oranında görülmektedir (77). FMF'in en karakteristik bulgularından birisi de, alt ekstremitelerde özellikle ayak sırtı ve ayak bileği yerleşimli olan erizipel benzeri eritemdir. Lezyon çoğunlukla ateş, bazen de artrit ile birlikte bulunur. Splenomegali, FMF hastalarının yaklaşık olarak % 30'unda görülür ve genellikle amiloidoz ile ilişkili değildir. Akut orşit, nadir olarak tanımlanmıştır (64).

FMF'in en sık hasar verici komplikasyonu, genellikle böbrekleri etkileyen ve kronik renal yetmezliğe ilerleyen amiloidozdur. Amiloid, sekonder amiloid tipi

olan AA tipindedir. Amiloidozun prevalansı, çeşitli etnik gruplar arasında farklılık gösterir (64). Sıklığı Türk toplumunda % 12,9'dan daha yüksek olarak bildirilmiştir. Geç başlangıçlı FMF hastalarının amiloidoz için düşük riske sahip olduklarının bilinmesine rağmen, 7 yaşından sonra hastalık başlangıcı olan Türk hastalar da bu riski taşır. Bunlar tanıdaki gecikme ve kolşisin tedavisindeki yetersizliği yansıtabilir (65).

Glomerulonefrit, FMF hastalarında nadiren gelişir. Persistan proteinürisi olan glomerulonefritli bazı FMF hastaları, amiloidoz olarak yanlış tanı alabilirler (66).

2.1.9. TANI

FMF hastanın ataklarla karakterize tipik klinik hikayesi, aile öyküsü ve yardımcı laboratuvar testlerinden yararlanılarak konulmaktadır. Günümüzde FMF tanısı için Tel-Hashomer tanı kriterleri kullanılmaktadır (78).

2.1.9.1. TEL-HASHOMER TANI KRİTERLERİ

Major Kriterler

1. Peritonit, plevrit veya sinovit ile birlikte tekrarlayan febril ataklar
2. Predispozan hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz
3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör Kriterler

1. Tekrarlayan febril ataklar
2. Erizipel benzeri döküntü
3. Ailede, birinci dereceden akrabada FMF öyküsü

Kesin Tanı: 2 major veya 1 major- 2 minör

Olası Tanı: 1 major ve 1 minör

2.1.10. TEDAVİ

Tedavide temel etkili ilaç kolşisinidir. 1972 yılında Stephen Goldfinger, uzun süreli kolşisin kullanımı ile FMF'li hastalarda atakların engellendiğini göstermiştir. Kolşisin bir alkaloiddir ve nötrofillerdeki mikrotübüllere yüksek ilgi duyarak bağlanır. Metafazda mikrotübül sistemini inhibe ederek, monosit ve nötrofil hareketini azaltarak, lizozomların degranülasyonunu, lökositlerdeki cAMP düzeyini arttırarak baskılamaktadır (79,80).

Çoğu hastada kolşisin kullanımı ile atakların şiddeti, süresi ve sıklığında belirgin azalma olur veya tam remisyona girerler. Uygun dozda kolşisin tedavisi, atakları önlemede başarısız olsa bile amiloidoz gelişimini önler. Aynı zamanda renal amiloidozun geri dönmesinde ve kaybolmasında da etkilidir. Kolşisin, hastaların cevap durumuna göre 1-2 mg/gün kullanılır. Günlük 1 mg kolşisin kullanımı amiloidoz gelişimini engelleyen en düşük etkin dozdur. Renal amiloidoz gelişen hastalarda 2 mg/gün dozunda kullanılmalıdır (67,68). Amiloidoza bağlı renal yetmezlik durumunda uygun doz yine 2 mg/gündür.

Kolşisinin yan etkileri bulantı, kusma, ishal gibi doz azaltmakla gerileyen geçici gastrointestinal semptomlardır. Uzun süreli kullanımda nadiren miyopati, nöropati, geçici saç dökülmesi, kemik iliği baskılanması, erkeklerde oligospermi veya azospermi görülebilir (79,80).

Hamilelik ya da emzirme döneminde ilaç kesilmeyip devam edilmelidir. (81,82).

2.2. ENDOTEL FONKSİYONU VE BOZUKLUKLARI

Endotel hücreleri; büyük arterleri, venleri, kapillerleri ve lenf yatağının lüminal yüzeyini döşeyen, yassı epitelyum hücrelerinden köken alan hücrelerdir (83). Trombüs oluşumu, dolaşan kandaki trombotik ve fibrinolitik faktörler

arasındaki dengeye bağlıdır. Endotel hücreleri, kan hücrelerinin damar duvarına yapışmasına engel oluşturan ve trombojenik olmayan bir yüzey meydana getirirler.

Güçlü bir trombosit antiagreganı ve vazodilatatör olan prostasiklin (PGI₂: Prostaglandin I₂), damar endotelinde, araşidonik asitten oluşan en önemli metabolittir (84,85). Endotel hücresinde oluşacak herhangi bir hasar, trombojenik olmayan yüzeyin bozulmasına ve pıhtılaşma sisteminin aktive olmasına neden olur.

Endotel hücreleri, lokal etkili moleküller veya dolaşan hücreler için uygun yüzey reseptörleri sentezleyerek, bu hücrelerin fonksiyonlarını kontrol ederler. Sağlıklı endotel hücresi, lökositlerin yapışmasına karşı dirençlidir. Fonksiyonları normal olan endotel, doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü de düzenler. Fakat bu mekanizma bozulmuş ise, aterosklerozun erken lezyonlarından sorumlu olabilir (86,87).

Endotel hücreleri, bilinen en güçlü vazokonstriktör ajanlar olan endotelin ve anjiyotensin II (AT II) 'yi de üretirler. Anjiyotensin II, vazokonstriktör etkisinin yanında prooksidandır. Ayrıca endotelin üretimini de uyarır (88). Endotelin, AT II ile birlikte, düz kas hücre proliferasyonunu arttırarak, ateromatöz plak gelişimine katkıda bulunur (89).

Endotelin-1, sürtünme gerimine, trombine ve sitokinlere yanıt olarak salgılanır. Hipertansiyon ve damar hasarı gözlenen durumlarda, dolaşımdaki Endotelin-1 düzeyi artar (90). Endotelin-1, vazokonstriktör etkisi yanında düz kas hücre çoğalmasını uyarıp, damarın yeniden şekillenmesine (remodeling) ve

lökosit adezyonuna da yol açar. Böylece inflamasyon ve aterogenezde önemli rol oynar (91).

Endotel hücreleri, sitokin ve büyüme faktörleri salgılayarak, hasarlı bölgeye lökositlerin gelmesini sağlarlar. Sitokinler, immün ve inflamatuvar olaylara aracılık etmelerinin yanı sıra, endotel hücre proliferasyonunu ve apoptozisi de etkilemektedirler (92).

Endotelden salınan majör vazodilatör ajan nitrik oksittir (NO) (93). NO'nun, damar tonusunun düzenlenmesindeki önemli görevi dışında; endotel yüzeyine adezyon moleküllerinin yapışmasının önlenmesi, pulmoner arter basıncını düşürebilme, kanın oksijenlenmesini arttırabilme, trombosit adezyon ve agregasyonunu engelleme, inflamasyonu engelleme, damar düz kas hücrelerinin çoğalmalarını baskılama ve köpük hücresi oluşumunu önleyebilme gibi etkileri de vardır (94).

Endotelial fonksiyon bozukluğunda ilk görülen, NO aracılığı ile oluşan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO'nun üretimi veya etkinliğindeki bozukluğun, endotelial fonksiyon bozukluğunun temelini oluşturduğu ve ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir (95). Endotel fonksiyon bozukluğu, köpük hücrelerinin (foam cells) endotele tutunarak, subendotelial tabakaya geçişi ile başlamaktadır. Endotel bağımlı vazodilatasyon bozulmakta, trombosit agregasyonu artmaktadır. Endotelin seviyesinin de artmasıyla vazokonstriksiyon oluşmaktadır. Bu da, iskemiye yol açmakta ve serbest oksijen radikalleri ile sitokinler artmaktadır. Büyüme faktörlerinin de aktive olması, aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır (96).

Aterosklerozun erken dönemlerinde endotel fonksiyon bozukluğu olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Ateroskleroz gelişimine neden olan tüm risk faktörleri ile endotel fonksiyon bozukluğu arasında da güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir (7).

Aterosklerozun erken dönemlerinde arteriyel sertlik artmıştır. Buna paralel olarak, endotel aracılı vazodilatasyon azalmıştır. Arteriyel sertliği değerlendirmede girişimsel olmayan, dolaylı ölçüm yöntemleri, endotel fonksiyonları hakkında bilgi verirler. Arteriyel sertlik artışı, kardiyovasküler mortalite ve morbidite açısından bağımsız bir risk faktörüdür (97,98)

2.2.1 ENDOTEL FONKSİYONLARINI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Endotel fonksiyonundaki bozulma koroner arter hastalığının erken evrelerinden itibaren görülebilmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu her biri aterosklerozun ilerlemesine ek katkıda bulunan vazokonstriksiyon, plazma lipoproteinlerin geçirgenliğinin artması, lökositlere adhezyon kapasitesinin artması, trombosit agregasyonu, tromboz ve inflamasyon gibi birçok birbiri ile ilişkili olaylara zemin hazırlar. Endotel fonksiyonu değerlendirmede girişimsel yöntemlerin yanında son zamanlarda kullanılan girişimsel yöntemler de vardır.

2.2.2. GİRİŞİMSSEL OLMAYAN YÖNTEMLER

a) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): PET, miyokardiyal kan akımının girişimsel olmayan bir şekilde gösterilmesini sağlar. Kan akımı, istirahat ve farmakolojik ajan (dipiridamol, adenozin) uygulaması sonrasında değerlendirilir ve koroner kan akım rezervi hesaplanabilir (99).

b) İntima-media kalınlığının değerlendirilmesi: Aterosklerozun erken dönemlerinde yaygın intimal kalınlaşma mevcuttur. Erken dönemdeki bu değişiklikler, B-Mod Ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Uygulaması ve tekrarlanabilirliği kolay, girişimsel olmayan etkin bir yöntemdir. Vücudun değişik bölgelerindeki damarların tüm katmanları, B-Mod Ultrasonografi ile görüntülenebilmektedir. Yüzeysel yerleşimli, hareketsiz ve büyük olmaları nedeniyle kolay görüntülenebilen karotis arterler, bu yöntem için tercih edilirler. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü sık kullanılan bir yöntemdir (100).

c) Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi: Değerlendirmede, arteriyel nabız dalgası incelemelerini temel alan, girişimsel olmayan teknikler kullanılmaktadır.

Brakiyal, radyal ve femoral arter gibi yüzeyel arterler kullanılarak applanasyon tonometrisi ile ölçümler alınır. Maksimal pulsasyonun alındığı yere kalem şeklinde bir prob yerleştirilir ve arter duvarının hafifçe düzleştirilmesi sağlanır. Bu, arter duvarındaki çevresel stresi normalleştirmek suretiyle basınç dalgalarının doğru bir şekilde kaydedilmesine olanak sağlar. Elde edilen nabız dalgaları, arteriyel kompliyans hakkında bilgi sağlar ve genellikle arteriyel sertlik indeksi hesaplamasında kullanılır (101).

2.3. ARTERİYEL SERTLİK

Arterlerin görevleri arasında ventrikülden pompalanan kanı dokulara ulaştırmak yer alır. Arterler bu görevi yerine getirirken damar duvarını gererek ventrikülden gelen yüksek basıncı azaltır ve pulsatil akımı devamlı hale getirirler (69). Arterlerin sol ventrikülden pompalanan basınca ve volüme anında uyumlanabilme özelliğine elastikiyet denir. Arteriyel elastikiyet kaybı sonucu arteriyel sertlik oluşur (69). Artmış arteriyel sertliğin ana belirleyicileri yaş ve kan basıncıdır. Moleküler düzeydeki belirleyicileri ise elastin, kolajen ve fibronektin gibi ekstraselüler matriks ile ilişkilidir (70)

2.3.1. ARTERİYEL SERTLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1-Yaş: Çin'de yapılan bir çalışmada, ilerleyen yaşla birlikte nabız dalga basıncında artış olduğu gösterilmiştir. Bu durum periferik arterlere göre aortada daha belirgindir (102).

2-Cinsiyet: Arteriyel sertlik, menapoz öncesi sağlıklı kadınlarda, erkeklere oranla daha düşük olma eğilimindedir. Ancak, menapozla birlikte endojen östrojenin azalması sonucunda, bu fark azalmaktadır. Cinsiyet farklılığı periferik arterlerde, aorta göre daha belirgindir (103).

3-Boy: Arteriyel sertlik ile boy arasında da ilişki olduğu bilinmektedir (104).

4-Kan basıncı: Kan basıncı ve arteriyel sertlik arasında da ilişki bulunmaktadır. Hipertansiyon arteriyel sertliği arttırmaktadır (105).

5-Genetik Faktörler: Bazı çalışmalar, kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde görevli olan proteinleri kodlayan genlerin, yüksek riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olabileceğini bildirmektedir (106).

6-Fiziksel Etkinlik: Arteriyel sertlik indeksleri ve fiziksel etkinlik arasında ters bir orantı vardır.

7-Beslenme: Japonya’da yapılan bir çalışmada, balıktan zengin diyetle beslenenlerde arteriyel sertliğin önemli ölçüde daha az olduğu gösterilmiştir (107).

8-Sigara: Jatoi ve ark., sigaranın ve sigarayı bırakmanın, arteriyel sertlik üzerine etkilerini araştırmışlar ve sigara içmeyenlere göre, sigara içmeye devam edenlerde, arteriyel sertliğin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (108).

9-Diabetes Mellitus: Diyabetik hastalarda, kan şekerinin iyi kontrol edilememesi sonucunda ortaya çıkan “ileri glikasyon son ürünleri” sitokin salınımını uyarmakta ve NO salınımını inhibe etmektedirler. İnflamatuvar sitokinlerin artması ve NO salınımının inhibe olması, endotel fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Diyabetik hastalarda, endotel fonksiyon bozukluğunun nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, çalışmalar serbest oksijen radikallerine işaret etmektedir. Serbest radikaller bir yandan NO salınımını inhibe etmekte, öte yandan da endotel bağımlı gevşeme fonksiyonunu bozmaktadır (109).

10-Dislipidemi: Normal popülasyonla karşılaştırıldığında, ailesel dislipidemili hastalarda, arteriyel sertlikte önemli oranda yükseklik tespit edilmiştir. Serum lipid seviyelerinde, diyet ve tedavi ile sağlanan düşüşler, arteriyel sertlikte de azalmaya neden olmuştur (110,111).

11-Böbrek Yetersizliği: Stancanelli ve ark., ılımlı ölçüde böbrek yetersizliği olan hastalarda, nabız dalga hızında (PWV:Pulse Wave Velocity) artış tespit etmişler ve PWV artışının, böbrek yetersizliğinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (112).

2.3.2 ARTERİYEL SERTLİĞİN KLİNİK ANLAMI VE ÖNEMİ

Framingham risk skorlamasına göre esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda artmış arteriyel sertliğin, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve kardiyovasküler hastalık riski ile bağıntılı olduğu tespit edilmiştir (113). Yaşlılarda artmış aortik sertlik bilinç bozukluğunun bağımsız bir belirteçidir (114). Daha genç hastalarda ise artmış dalga geri yansımaları koroner arter hastalığını gösterebilmektedir (115). Dalga geri yansımaları aterosklerotik hastalığı olan hasta grubunda kardiyovasküler risk ile bağıntılıdır (116,117).

Nabız basıncı, ventriküler volüm'e dayanan basit bir arteriyel sertlik değişkenidir ve düşük riskli asemptomatik erkek hastalarda kardiyovasküler ve özellikle koroner mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (116,117). Framingham çalışmasında kardiyovasküler hastalık kanıtı olmaksızın, orta yaşlı ve yaşlı toplumlarda nabız basıncı koroner arter hastalığının bağımsız risk etmeni olarak gözlenmiştir.

Birçok çalışmada arteriyel sertliğin gelişiminde inflamasyonun rolünden bahsedilmektedir. Endotel disfonksiyonu, matriks metalloproteinazlarının salınımı, medial kalsifikasyon ve proteoglikan yapısında değişme gibi çeşitli mekanizmalarla geliştiği ileri sürülmektedir(70). Ayrıca yapılan çalışmalarda arteriyel sertliğin fetuin A eksikliği, yüksek IL- 6 ve CRP varlığında hızlandığı gösterilmiştir (71).

Arteriyel sertliği değerlendirmede altın standart nabız dalga hızı ölçümüdür. Karotiko-femoral nabız dalga hızının (NDH) ölçümü aortik arteriyel sertlik hakkında bilgi veren en yararlı noninvaziv yöntemlerden biridir (72).

Nabız dalga hızı, arteriyel sistemde belli mesafeler arasında nabız dalgasının ilerleme hızıdır (73). Karotiko-femoral NDH'nın 24–62 yaşlar arası sağlıklı bireyler için belirlenmiş normal değerleri 6–10 m/sn arasındadır (74).

Khoshdel ve arkadaşları tarafından yapılan metaanalizde 20–90 yaşlar arasındaki hastalar kardiyovasküler hastalık riski açısından düşük, orta ve yüksek olarak gruplanmış ve NDH değerlendirilmiştir. Düşük risk grubunda ortalama NDH 8.86 m/sn (% 95 CI), orta risk grubunda 10.64 m/sn (% 95 CI) ve yüksek risk grubunda 14,9 m/sn (% 95 CI) olduğu gösterilmiştir (75)

Aterosklerozun erken belirleyicisi olan ve arteriyel sertliği değerlendirmede kullanılan karotiko-femoral NDH ölçümü hem kardiyovasküler olayların, hem de kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir göstergesidir. Arteriyel sertlik günümüzde kardiyovasküler bir risk faktörü olarak belirlendikten sonra, tedavi açısından da hedef bir parametre olmuştur (76)

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı'nda Haziran 2011-Aralık 2011 tarihleri arasında yürütüldü.

3.1. Çalışma Grubunun belirlenmesi

Çalışmamızda FMF tanılı hastalarda nabız dalga hızı ölçümü ile GGT ve arter sertliği arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışma protokolü Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulmuş onay alındı. Çalışmaya FMF tanısı ile izlenen 60 hasta, kontrol amacıyla İç Hastalıkları polikliniğine başvuran veya İç Hastalıkları Anabilim Dalı personeli olmayan hastane çalışanlarından yaş ve cinsiyet yönünden benzer sağlıklı 40 kişi ile kontrol grubu alındı. Tüm hastaların ve sağlıklı bireylerin ayrıntılı medikal öyküsü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların laboratuvar verileri hastane kayıtlarından ve dosya bilgilerinden elde edildi. Araştırmaya katılan tüm hastalar ve sağlıklı bireyler bilgilendirilerek onay formları alındı. Hastalara ait değerlendirilmesi planlanan sosyodemografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi (**Tablo II**)

Tablo II: Hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar verileri

Sigara:paket/yıl
Beden kitle indeksi:	
Kan Basıncı:/.....mmHg
Nabız :/dakika
FMF tanı süresi (ay):	
FMF gen analizi	
Amiloidoz varlığı:/ay
Kolşisin kullanımı:/ay mg/gün
Ek hastalık ve ilaç kullanımı:	
Ailede FMF öyküsü:	

Anne-Baba akraba evliliği:	
Atak tipi:	1: Ateş atağı: 2: Eklem atağı: 3: Abdominal atağı:
Başlangıç yaşı:	
Atak sıklığı ve süresi: ay / saat
ESH:	WBC: HB: HTC: PLT:
CRP:	AKŞ: T.Kol: HDL: LDL:
Fibrinojen:	Kreat: ALT: AST: GGT:
Proteinüri (spot idrar):	

Hastalar Tell Hashomer kriterlerine göre değerlendirildi:

Major kriterler:

- 1) Artrit ve/veya serozitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
- 2) Predispozan bir hastalık olmaksızın gelişen AA tipi amiloidoz
- 3) Kolşisine yanıt

Minör kriterler:

- 1) Tekrarlayan ateş atakları
- 2) Erizipel benzeri eritem
- 3) Birinci derece akrabada FMF varlığı

Kesin tanı: 2 major veya 1 major + 2 minör kriter

Şüpheli tanı: 1 major ve 1 minör kriter

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- a) Koroner arter hastalığı,
- b) Periferik arter hastalığı,
- c) Hipertansiyon,
- d) Diyabetes Mellitus,
- e) Kronik ve akut böbrek yetersizliği varlığı,
- f) Çalışma süresince akut koroner sendrom gelişen hastalar,
- g) Çalışma süresince inme gelişen veya inme öyküsü olan hastalar,
- h) Ailede erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsü,
- i) Arteriyel sertliği etkileyen ilaç kullananlar
- j) 18 yaş altı ve 55 yaş üzeri hastalar,
- k) Serum LDL düzeyi 160 mg/dl, Trigliserid düzeyi 150 mg/dl üzerinde olan veya kolesterol düşürücü ilaç kullanan hastalar,

Hastalar, çalışmaya alınmadan önceki son 24 saat içerisinde yoğun kahve, çay, sigara, alkol kullanmamaları konusunda uyarıldı.

Tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, en az 5 dakika oturur pozisyonda istirahat ettikten sonra, sağ brakiyal arter üzerinden civalı manometre ile ölçüldü. Sistolik kan basıncı 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg'dan yüksek olan hastalar ile antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi.

Hastaların kiloları üzerinde hafif giyecekler varken ölçüldü. Ayakta dururken, ayakkabısız olarak boyları ölçüldü. Vücut ağırlıkları, boylarının metre cinsinden karesine bölünerek (kg/m^2) vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Obezite, vücut kitle indeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olarak tanımlandı.

3.2. Karotiko-femoral Nabız Dalga Hızı Ölçümü:

Hastaların ve kontrol grubunun rutin değerlendirmesi sırasında istenen gerekli laboratuvar testlere ek olarak arteriyel sertliği değerlendirmek için nabız dalga hızı (NDH=PWV), ölçümü yapıldı. Pulse trace 6000 module (Micromedical, Rochester, United Kingdom) cihazı ile otomatik olarak PWV değerlendirildi. Sakin ortamda sırt üstü uzanmış olan hastalarda suprasternal çentik ile femoral nabız arasındaki uzunluk nabız dalgasının aldığı yol olarak kaydedildi. Daha sonra cihaza bağlı olan üç elektrokardiyogram elektrodu hastanın gövdesine yapıştırıldı ve elektrokardiyogram trasesi alındı. Karotis ve femoral arterlere konulan 4 mHz prob ile EKG eşliğinde CWD (Continuous Wave Doppler) kayıtları alındı. PWV, cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Kayıt alınan iki nokta arasındaki mesafenin, nabız dalgasının iki nokta arasındaki geçiş zamanına oranı PWV' yi vermektedir. PWV değerleri m / sn cinsinden kaydedildi.

$$\text{PWV} = \text{Karotis arter ve femoral arter arasındaki mesafe} / \text{Karotis arterden femoral artere nabız dalgasının ulaşma süresi: m / sn}$$

3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRMELER

Veriler tanımlayıcı istatistik ile özetlendi. Gruplar arasında verilerin karşılaştırılmasında dağılım özelliklerine göre Mann Whitney-U testi ile Student t testleri kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Aynı grup içerisindeki değişkenlerin, birbirleri ile ilişkilerini değerlendirmede Pearson's korelasyon kat sayısı kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 60 FMF'li ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere, 43 erkek ve 57 kadın, toplam 100 kişi alındı. Yaş ortalaması 30.6 ± 9.3 yıl idi. Kontrol ve FMF'lilerin demografik özellikleri Tablo-III'de gösterildi. Buna göre, yaş, cinsiyet, VKİ ve kan basınçları açısından gruplar benzer olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok idi.

Tablo-III. FMF'li hastalar ile kontrol grubunun demografik özellikleri

Değişkenler	FMF (n=60)	Kontrol (n=40)	P
Yaş (yıl), ort \pm SS (min-max)	29.8 \pm 9.3 (17-55)	31.8 \pm 9.2 (17.0-55.0)	0.286
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	28.0 (46.7)	15.0 (37.5)	0.364
Kadın	32.0 (53.3)	25.0 (62.5)	
VKİ (kg/m ²)	24.4 \pm 4.7 (16-37)	24.1 \pm 3.4(18-33)	0.816
SKB (mmhg)	111.5 \pm 10.7(90-130)	112.0 \pm 13.5 (90-135)	0.718
DKB(mmhg)	70.5 \pm 9.0(60-90)	69.1 \pm 8.9(60-85)	0.456

Grupların tam kan sayımı ve inflamasyon belirteçleri Tablo-IV'de bildirilmiş olup, FMF'lilerde eritrosit sedimentasyon hızı ($p=0.001$), CRP ($p=0.001$) ve fibrinojen ($p<0.001$), kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken, lökosit, hemoglobin, trombosit açısından gruplar arasında fark yok idi.

Tablo-IV. FMF ve kontrol grubun tam kan sayımı ve inflamasyon belirteçleri

Değişkenler	FMF (n=60)	Kontrol (n=40)	P
WBC (uL)	7485.8±2055.2	7065.0±1519.7	0.271
(min-max)	(4400-13600)	(3600-11900)	
Hemoglobin (g/dl) (min-max)	13.8±2.0 (9.1-16.7)	14.2±1.4 (10.8-17)	0.322
PLT (uL)	261500.0±77723.6	249125.0±41326.8	0.540
(min-max)	(98000-524000)	(182000-367000)	
ESH (mm/sn) (min-max)	15.3±16.6 (2-76)	5.6±3.7 (1-17)	0.001
CRP (mg/l) (min-max)	2.8±6.0 (0-28)	0.2±0.2 (0.1-1.1)	0.001
Fibrinojen (min-max)	400.2±161.2 (160-860)	282.0±113.0 (152-713)	<0.001

Grupların biyokimyasal değerleri Tablo-V’de bildirilmiş olup, total kolesterol (0.004), LDL-kolesterol (p=0.021) ve HDL (p=0.001) kontrol grubunda, Triglicerid (p=0.036) ise FMF’lilerde anlamlı olarak yüksek idi. AKŞ, transaminazlar ve GGT açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Tablo-V. FMF ve kontrol gruplarının biyokimyasal verileri

Değişkenler	FMF (n=60)	Kontrol (n=40)	P
Glukoz (mg/dl) (min-max)	90.0±8.2 (75-122)	88.0±9.4 (60-110)	0.275
ALT	23.7±20.2 (8-146)	17.1±8.3 (7-50)	0.099
AST	23.1±10.0 (0.5-64)	20.5±7.6 (9-51)	0.081
GGT	19.0±14.8 (3-89)	14.0±6.9 (6-42)	0.118
LDL (mg/dl)	91.9±23.8 (42-156)	101.6±20.6 (63-146)	0.021
HDL (mg/dl)	43.9±15.4 (16-86)	52.7±14.1(31-91)	0.001
T.Kolesterol (mg/dl) (min-max)	154.3±29.6 (97-220)	171.1±25.0 (125-231)	0.004
Triglicerid (mg/dl)	106.9±54.5 (37-300)	81.6±30.6 (36-155)	0.036

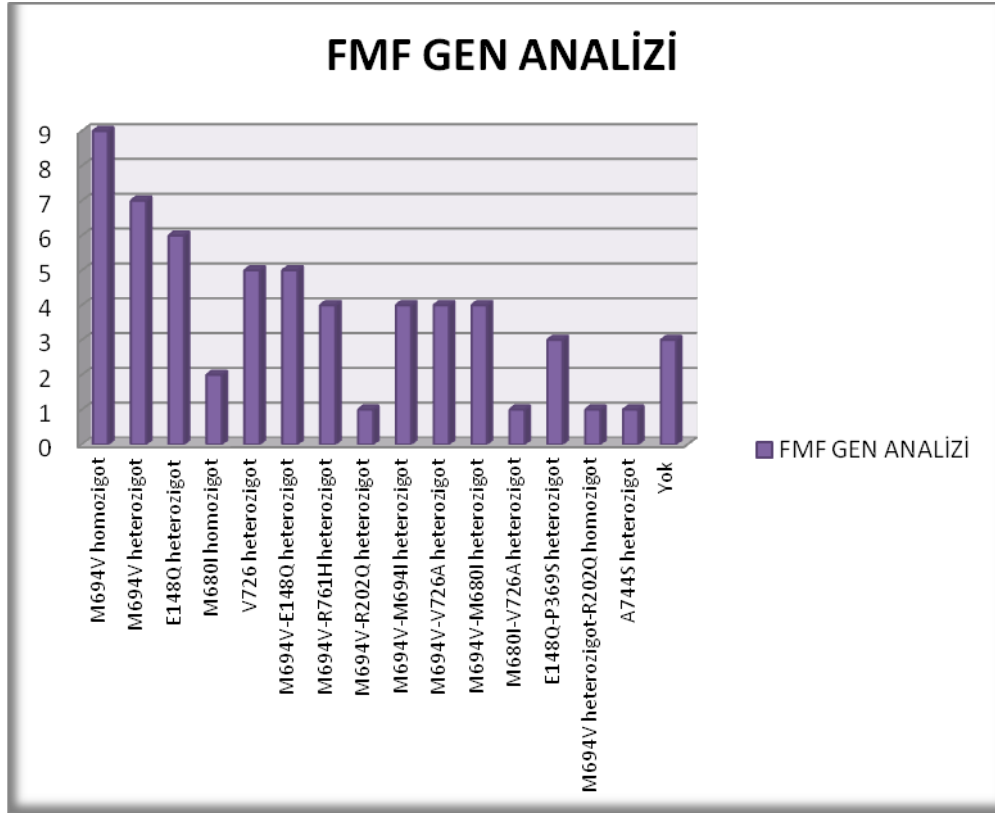
Grupların kreatinin ve proteinüri değerleri ile ekokardiyografik verileri Tablo-VI'da bildirilmiştir. Proteinüri (p=0.004) FMF'lilerde, kreatinin (p=0.009) ise, normal aralıkta olmakla birlikte kontrol grubunda daha yüksek idi. Her iki grup arasında kalp hızı açısından fark olmamakla birlikte, PWV değeri FMF'lilerde anlamlı olarak daha yüksek idi (p<0.001).

Tablo-VI. FMF ve kontrol grupların renal ve ekokardiyografik değerlendirme sonuçları

Değişkenler	FMF (n=60)	Kontrol (n=40)	P
Kreatinin	0.6±0.1(0.1-1)	0.7±0.1(0.4-1.1)	0.009
Proteinüri	136.4±136.8(13-922)	93.7±38.7(40-252)	0.004
Kalp hızı	75.1±8.9(60-100)	78.4±9.1(60-97)	0.076
PWV	7.3±1.1(5.6-13)	6.4±1.13(5-10.2)	<0.001

FMF'li hastalarda PWV'nin daha yüksek olarak saptanması sonrasında, FMF ve kontrol grubundaki tüm kişiler (100 hasta) arasında PWV ile ilişkili parametrelere bakıldı. Buna göre PWV ile FMF'li olma (r=0.349, p<0.001), yaş (r=0.231, p=0.021), AST(r=0.224, p=0.025), AKŞ (r=0.224, p=0.025) değerleri ile; pozitif korele idi. GGT ise, FMF'li olma (r=0.199, p=0.047), erkek cinsiyet (r=0.393, p<0.001), VKİ (r=0.325, p=0.001), FMF süresi (r=0.300, p=0.020), CRP (r=0.235, p=0.019), ALT (r=0.447, p<0.001), AST (r=0.228, p=0.023), kreatinin (r=0.219, p=0.029), açlık kan şekeri (r=0.302, p=0.002), LDL (r=0.335, p=0.001), total kolesterol (r=0.270, p=0.007), trigliserid (r=0.367, p<0.001) ile korele idi.

Genetik analizde; FMF'li hastalarda en sık M694V homozigot, ikinci sıklıkta M694V heterozigot mutasyon saptandı. Üç kişide ise hiçbir mutasyona rastlanılmadı (**Şekil 4**).



Şekil-4. FMF’li Hastaların Genetik Analiz Sonuçları

V. TARTIŞMA

İnflamasyon; ateroskleroz başlangıcı ve ilerlemesinde, akut koroner olayların gelişmesi veya kronik iskemik kalp hastalığı oluşmasında önemli bir nedendir (118). İnflamasyon belirteçleri akut koroner sendromlarda yüksek olarak saptanmıştır ve bu belirteçler gelecekteki iskemik olayların öngörücüsüdür (119, 120,121).

Kronik inflamatuvar hastalıklardan romatoid artrit, sistemik lupus eritematosuz ve skleroderma çeşitli yollarla kalp tutulumu yapabilmektedir. FMF de kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu nedenle FMF'li hastalar da kardiyovasküler tutulum açısından risk altında olabilirler (122).

GGT, genellikle alkol tüketiminin belirteci ve alkolik karaciğer hastalığının tanısal testi olarak kullanılır. Son zamanlarda GGT'nin kardiyovasküler mortalite ve ateroskleroz ile bağımsız ilişkili olduğu düşünülmektedir(123,124).

Biz, çalışmamızda inflamatuvar hastalık olan FMF'de GGT ve nabız dalga hızı ölçümünün arteriyel sertlikle ilişkisini araştırdık.

Artmış arterial sertlik, kardiyovasküler riskin bağımsız predüktörü olarak bilinir. Arteriyel sertlik yapısal ve fonksiyonel değişikliklerden etkilenebilir(125). Kronik inflamasyonla seyreden tüm hastalıklar gibi FMF'li hastalarda erken koroner arter hastalığı gelişmesi açısından risk taşımaktadırlar (122).

Çalışmamızın en önemli bulgusu PWV değerinin FMF'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olması idi. Bilinen aterosklerotik bir hastalığı olmayan hastaları kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda da, FMF li hastalarda arteriyel PWV' nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Bizim bu bulgumuza paralel olarak, Akdoğan ve ark. atak dışı dönemde 43 FMF'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada, karotis arterinde intima-media kalınlığının arttığını saptamışlardır. Ayrıca hastaların brakiyal arterlerinden yaptıkları ölçümlerde, endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulduğunu tespit etmişlerdir. Sonuçta FMF'li hastaların, endotelial fonksiyonlarının bozulduğunu, ateroskleroz riskinin arttığını saptamışlardır (162). Tüm bunlar bakarak, FMF'te aterosklerozun erken bir bulgusu olan PWV'nin etkilendiği ve PWV ölçümlerinin vasküler hasarın habercisi olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

Çalışma grubumuzdaki FMF'li hastalarda, Behçet hastalığı daha sık görülmektedir. Bunun nedeni FMF'lilerde görülen mutasyonlar ile Behçet hastalığında görülen mutasyonların benzer olması şeklinde açıklanmaktadır (149,150). Kocabay G ve ark. ların yaptıkları yeni bir çalışmada da; SLE, RA ve Behçet Hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda, PWV kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (169). Chang ve ark. da Behçet hastalığı olan hastaların kontrol grubuna göre PWV' lerinin anlamlı olarak daha yüksek değerlerde olduğunu gösterdiler (151). SLE'li bayanlarda yapılan bir çalışmada; aortik PWV, lupuslu hastalarda yüksek bulundu (168).

İnflamasyon; ateroskleroz başlangıcı ve ilerlemesinde, akut koroner olayların gelişmesi veya kronik iskemik kalp hastalığı oluşmasında önemli bir nedendir (118). FMF, atakların dışında da subklinik inflamasyonun olduğu bir hastalıktır (170, 171, 172, 173). FMF gibi kronik inflamatuvar durumlarda, aterosklerozun erken bir bulgusu olan PWV'nin etkilenmektedir ve PWV ölçümleri erken bir bulgu olarak kullanılabilir.

Çalışmamızın diğer bir bulgusu PWV ile yaş arasında pozitif korelasyon olmasıydı. Daha önce yapılan çalışmalarda da PWV ile yaş arasındaki bu ilişki gösterilmişti (131,132). Yeni yayınlanan 51 çalışmanın metaanalizinde, yaşın PWV için bağımsız bir faktör olduğu gösterildi (174). Yaş ilerledikçe PWV' deki artış, ateroskleroz gelişimi için bir uyarıcı olabilir ve gerekli önlemlerin alınmasını sağlayabilir.

Çalışmamızda; inflamasyon parametreleri olan CRP, sedimentasyon ve fibrinojen FMF hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Avrupa Ateroskleroz Cemiyeti, fibrinojen'in ateroskleroz gelişimi ve myokard enfarktüsü (MI) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirdi (135). Demiralp ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında, fibrinojenin koroner arter hastalığı patogenezinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca fibrinojenin aterosklerotik kalp hastalığı tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (136). FMF de yükselmiş olan fibrinojenin, ateroskleroz gelişiminde de rol oynayabileceği düşünülmektedir (137). Tüm bu verilerden yola çıkarak, ateroskleroz gelişimini etkileyebilen inflamatuvar parametrelerin PWV'yi de etkileyebileceği söylenebilir. Çalışmamızda bunu destekleyen bulguların elde edilememesi, hasta grubumuzun yeterli sayıda olmaması olabilir. Yapılacak geniş hasta sayılı çalışmalar ile daha gerçekçi sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda PWV ve kan basıncı arasında bir ilişki tespit etmedik. Arteriyel sertlik, arter duvarındaki mekanik değişikliklere bağlı olarak yüksek kan basıncında artarken, düşük kan basıncında azalmaktadır ve elastin ve kollojen fiberlerinin yapısında değişikliklerle sonuçlanır (142,143). Çalışmamızda PWV ve kan basıncı arasında bir ilişki gösterilememesinin sebebi, hasta grubumuzda hipertansif hasta sayısının az olması olabilir.

Çalışmamızda, PWV ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Obezitenin hiperlipidemi, hipertansiyon ve inflamasyonla ilişkisine bağlı olarak kardiyovasküler sağlık üzerine olumsuz etkisi vardır (166). Genel olarak kardiyovasküler risk faktörleri arasında olan obezite, genellikle inaktivite ve insülin direnci ile birlikte (167). Arteriyel elastisiteyi azaltarak vasküler sistem üzerine olumsuz etkilere neden olur (144). Çalışmamızda, PWV ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamasının nedeni, çalışmaya VKİ>30 kg/m² olan kişilerin dahil edilmemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışma grubumuzdaki hastalarda en sık görülen mutasyon, M694V geninde görülen mutasyonlardı. Bazı gen mutasyonlarının varlığı, klinik bulgular ile ilişkilidir. Bunlardan birisi de M694V mutasyonu varlığı ile koroner arter arasındaki ilişkidir. Grimaldi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada M694V mutasyonunun, koroner arter hastalığı gelişmesine yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir (148). FMF ataklarında MEFV geninin rolü net olarak bilinmese de en ufak bir stimulus ile kontrol altına alınamayan inflamatuvar cevaba neden olur. Bu inflamasyon, endotel fonksiyonunun, arteriyel kompliyans ve elastisitenin bozulmasına ve aterosklerozun başlamasına ya da ilerlemesine neden olur (146,147). Çalışmamızda PWV ile genetik yapı ile arasında bir ilişki tesbit edilememesinin sebebi, hasta sayımızın yeterli büyüklükte olmaması olabilir.

Çalışmamızda ilk kez, FMF'li hastalarda; daha önceki çalışmalarda ateroskleroz gelişimde rol oynadığı düşünülen GGT'nin serum düzeylerini araştırdık. Çalışmamızda bilinen koroner arter hastalığı olmayan FMF'li hastalar ile kontrol grubu arasında, bazal GGT düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki saptamadık. Koroner arter stent stenozlarında serum GGT düzeylerinde artma olduğu tespit edilmiş ve bu durumun inflamatuvar cevapla ilişkili olduğu gösterilmiştir (165). Artmış GGT aktivitesinin koroner ve karotid arterlerde ateromatoz plaklar oluşturduğu gösterilmiştir. Ancak GGT'nin aterosklerosis ve kardiyovasküler hastalıkları ile ilişkisinin mekanizması tam olarak açık değildir

(164). GGT düzeylerinin, koroner arter hastalığı olanlarda uzun süreli risk değerlendirmesinde ve prognozun belirlenmesinde önemli olabildiği bilinmektedir. Koroner arter hastalığı varlığı ile GGT düzeyi arasında ilişki bulunmuştur (165). Çalışmamızda FMF'li hastalar ile kontrol grubu arasında, bazal GGT düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki bulunamaması, daha geniş hasta sayılı yapılacak çalışmalar ile teyit edilmelidir.

VI. SONUÇ

1) FMF' li hasta grubunda ESR, CRP, Fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

2) Total kolesterol, LDK kolesterol, HDL kolesterol kontrol grubunda, trigliserid ise FMF' li hastalarda anlamlı yüksek saptanmıştır.

3) AKŞ, Transaminazlar, GGT açısından gruplar arasında fark yoktu.

4) FMF' li hastalarda proteinüri düzeyi yüksek olarak tespit edildi.

5) PWV, FMF' li hastalarda anlamlı derecede yüksek tespit edildi.

6) PWV, yaş, AKŞ, AST değerleri ve FMF hastalığı ile pozitif korele tespit edildi.

7) GGT değerleri, erkek cinsiyet, BKİ, FMF hastalığı ve hastalık süresi, CRP, ALT, AST, AKŞ, LDL kolesterol, Total kolesterol, Trigliserid, kreatinin değerleri ile pozitif korele saptandı.

8) FMF hastaları, ataklar dışında da subklinik inflamasyon gösterdiklerinden erken iskemik kalp hastalığı açısından yüksek risk taşırlar. Bu hastalar, erken ateroskleroz gelişimi belirteci olan PWV ölçümleri ile daha sıkı takip edilebilirler ve hastalığın erken döneminde kardiyovasküler risk tahmin edilebilir, koroner arter hastalığı erken tanınabilir ve gerekli önlemler alınabilir.

VII. ÖZET

Amaç: Nabız dalga hızı ölçümü, erken ateroskleroz göstergesi olan arteriyel sertliği belirlemeye yarayan noninvaziv bir yöntemdir. GGT, son zamanlarda arteriyel sertlik belirteci olarak görülmektedir. Bu çalışmada FMF(Ailevi Akdeniz Ateşi) hastalarında GGT düzeyleri ve nabız dalga hızı ölçümü ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 60 FMF'li ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere, yaş ortalaması 30.6 ± 9.3 yıl olan 43 erkek ve 57 kadın, toplam 100 kişi alındı. Çalışmaya katılan tüm olguların GGT, Transaminaz, AKŞ, Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Spot idrar proteinüri, hemogram, CRP, Sedimentasyon, Fibrinojen ve böbrek fonksiyon testleri gibi biyokimyasal değerleri incelendi ve PWV ölçümleri yapıldı. Tüm hastaların genetik analizleri, kolşisin kullanım süresi ve dozu, hastalık süresi belirlendi.

Bulgular: FMF 'li olgularda sedimentasyon hızı, CRP, Fibrinojen gibi değerlerin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol kontrol grubunda, trigliserid ise FMF' li hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. AKŞ, Transaminazlar, GGT açısından iki grup arasında fark tespit edilmedi. Proteinüri düzeyleri, FMF'li grupta yüksekti. PWV, FMF'li hastalarda anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p < 0.001$). PWV'nin FMF hastalığı, yaş, AKŞ, AST değerleri ile pozitif korele olduğu görüldü. GGT değerleri ile PWV arasında ilişki tespit edilmedi. Ancak GGT' nin, FMF hastalığı, FMF süresi, erkek cinsiyet, VKİ, CRP, ALT, AST, AKŞ, Kreatinin, Total kolesterol, LDL kolesterol ve Trigliserid ile korele olduğu saptandı.

Sonuç: Kronik inflamatuvar bir hastalık olan FMF'de inflamasyonun etkisiyle erken iskemik kalp hastalığı gelişebilmektedir. Bu çalışmada PWV değerlerinin FMF hastalarında yüksek olduğu ve arteriyel sertlik ile ilişkili olabileceği tespit edildi. Fakat GGT düzeyleri ile PWV arasında bir ilişki tespit edilmedi. Bu hastalar, erken ateroskleroz gelişimi belirteci olan PWV ölçümleri ile daha sıkı takip edilebilirler ve hastalığın erken döneminde kardiyovasküler risk

belirlenebilir, koroner arter hastalığı erken tanınabilir ve gerekli önlemler alınabilir.

VIII. SUMMARY

Objectives: Pulse wave velocity (PWV), is a noninvasive ultrasound technique used to evaluate the arterial elasticity, which is an early indicator of atherosclerosis. Lately, GGT is being thought as a determiner of arterial stiffness. In this study, we aimed to evaluate the relationship between the GGT levels and arterial stiffness with pulse wave velocity in patients with Familial Mediterranean fever (FMF).

Materials And Methods: The study was performed on 100 patients (60 patients with FMF and 40 healthy volunteers) . The mean age was $30,6 \pm 9,3$. Of the 43 patients were male and the 57 were female. Plasma levels of GGT, transaminase, fasting glucose, total cholesterol and fractions, triglycerides, CBC, proteinuria, erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP, fibrinogen were estimated from all patients. Arterial stiffness was assessed by PWV measurement. Genetic analysis, the time and dosage of colchicine treatment and the duration of FMF.

Results: Erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP, fibrinogen was significantly increased in patients with FMF ($p < 0,001$) total cholesterol and fractions were increased in control group and triglycerides were increased in patients with FMF. There were no differences in GGT, transaminase, fasting glucose. Proteinuria was increased in patients with FMF. PWV was significantly increased in patients with FMF compared with the control group ($p < 0,001$). PWV was positively correlated with age, FMF disease, fasting glucose, AST. There were no relationship between the GGT levels and arterial pulse wave velocity. But, positively correlation was established between GGT and FMF disease, the duration of FMF, male gender, BMI, CRP, ALT, AST, fasting glucose, creatinin, total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides.

Conclusion: FMF is a chronic inflammatory disease and early ischemic heart disease can occur via inflammation. In this study, increased PWV was determined in patients with FMF and established that, it can be related to arterial stiffness. But there were no differences between GGT and PWV. These patients can be followed closely with

PWV, an early indicator of atherosclerosis. So, the cardiovascular risk can be determined or coronary artery disease can be diagnosed in early stages of the disease and it can be possible to take necessary precautions.

IX. KAYNAKLAR

- 1) Aksu G, Ozturk C, Kavakli K, Genel F., Kutukculer N., 'Hypercoagulability: interaction between inflammation and coagulation in familial mediterranean fever', Clin Rheumatol;26: 366–370 (2007)
- 2) Grimaldi M., Candore G., Vasto S., Caruso M., Caimi G., Hoffmann E., Colonna-Romano G., Lio D., Shinar Y., Franceschi C., Caruso C., 'Role of the pyrin M694V (A2080G) allele in acute myocardial infarction and longevity: a study in the Sicilian population' Journal of Leukocyte Biology,(2006)
- 3) Demirel A, Celkan T, Kasapcopur O, Bilgen H, Ozkan A, Apak H, Arisoy N, Yildiz I. 'Is Familial Mediterranean Fever a thrombotic disease or not?' European Journal of Pediatrics (2007)
- 4) Deloach SS, Townsend RR. 'Vascular stiffness: Its Measurement and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies.' Clinical Journal of American Society of Nephrology 2008, 3: 184–192.
- 5) London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. Impairment of Arterial Function in Chronic Kidney Disease: Prognostic Impact and Therapeutic Approach. Nephrology Dialysis Transplantation 2002, 17: 13–15.
- 6) Ben-Chetrit, E, Gutman, A, Levy, M: Familial Mediterranean Fever, Lancet,351: 659-664, 1998.
- 7) Sohar, M. J, Gafni, J, Pras, M, Heller, H: Familial Mediterranean Fever. A Survey Of 470 Cases And Review Of The Literature. Am. J. Med., 43: 227-253, 1967.
- 8) 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 Aug 22;90(4):797-807.
- 9) Yesilada E., Savacı S., Yüksel S., Gülbay G., Otlu G., Kaygusuzoglu E., 'Ailesel Akdeniz Atesi (FMF) Düşünülen Olgularda MEFV Gen Mutasyonları', İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 5;12(4)235-238 ,2005
- 10) Bakkaloglu A., 'Familial Mediterranean fever', Pediatr Nephrol. 18:853-859,2003.

- 12) Grimaldi M., Candore G., Vasto S., Caruso M., Caimi G., Hoffmann E., Colonna-Romano G., Lio D., Shinar Y., Franceschi C., Caruso C., 'Role of the pyrin M694V (A2080G) allele in acute myocardial infarction and longevity: a study in the Sicilian population' *Journal of Leukocyte Biology*, 2006.
- 13) Kavak U.S., Özen S., 'Ailesel Akdeniz Ateşi', Hacettepe Ü. Tıp Fak. Çocuk Sag. ve Hast. AD. Nefroloji Ün., *sted* 12, 4, 137, 2003.
- 14) Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, Dervichian M, Nedelec B, Reinert P, Ayvazyan A, Kouyoumdjian JC, Ajrapetyan H, Delpech M, Goossens M, Dode C, Grateau G, Amselem S. 'MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications.' *Am J Hum Genet.* 1999 Jul;65(1):88-97.
- 15) Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozguc M. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet.* 2001 Jul;9(7):553-5.
- 16) Janeway TC, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome probably allied to recurrent vomiting with a study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys* 1908 ; 23 : 504-18.
- 17) Siegal S. *Gastroenterology.* 1949 Feb;12(2):234-47.
- 18) Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945 ; 23 : 1-21.
- 19) Reimann HA, Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *JAMA* 1948;136:239.
- 20) Heller H., Sohar E., Sherf L., 'Familial Mediterranean fever', *Arch Int Med*; 102:50, 1958
- 21) Sohar E, Pras M, Heller J, et al., 'Genetics of familial Mediterranean fever (FMF)', *Arch Int Med*; 107:109-118, 1961
- 22) Mamou H. *La Maladie Periodique. L'Expansion Scientifique Française.* Paris, 1956.
- 23) Marmaralı A. Garip bir karın sendromu. *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası*. 1946;12:436-43.

- 24) Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, Özcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull İstanbul* 1972;5:44-9.
- 25) Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287(25):1302.
- 26) Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1986 Apr 17;314(16):1001-5.
- 27) Pras E, Aksentjevich I, Gruberg L, Balow JE Jr, Prosen L, Dean M, Steinberg AD, Pras M, Kastner DL. Mapping of gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326(23):1509-13.
- 28) International FMF consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90(4):797-807.
- 29) French FMF consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17(1):25-31.
- 30) Kavak U.S., Özen S., ‘Ailesel Akdeniz Ateşi’, Hacettepe Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Nefroloji Ün., *sted* 12, 4,137, 2003
- 31) Goulielmos G.N., Fragouli E., Aksentjevich I., Sidiropoulos P., Boumpas D.T., Eliopoulos E., ‘Mutational analysis of the PRYSPRY domain of pyrin and implications for familial mediterranean fever (FMF)’, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 345 ,1326–1332, 2006
- 32) Meyerhoff, J.: Familial Mediterranean Fever: report of a large family, Review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis, *Medicine (Baltimore)*, 59: 66-77, 1980.
- 33) Doğan Demir A., ‘Çocukluk Çağı Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Klinik ve Epidemiyolojik Özelliklerin Belirlenmesi ve Bu Özelliklerle Sık Görülen Mutasyonlar Arasındaki İlişkilerin Arastırılması’, Uzmanlık Tezi, İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Arastırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul ,2007
- 34) Doganavsargil E, Keser G., ‘Ailesel Akdeniz Ateşi’, *Klinik Romatoloji, İstanbul, Deniz Matbaası, Ege Romatoloji*;467-474. ,1999

- 35) Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jan;84(1):1-11.
- 36) Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, Özyurt B, Özyurt H, Seyfikli Z, Ertenli Aİ, Kiraz S. Tokat ili Erişkinlerinde Ailesel Akdeniz Ateşi Prevelansı. *Ulusal Romatoloji Kongresi 2007*.S0003 s76.
- 37) Örün E, Yalçınkaya F. Familial Mediterranean Fever and Amiloidosis in Turkish Medicine. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2003; 12 (1) 1-7
- 38) Gök, E., ‘Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı ile izlenen Prepubertal Çocuklarda Kemik Mineral içeriğinin değerlendirilmesi’, Uzmanlık Tezi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği, İstanbul, (2006)
- 39) Soher E, Gafni J, Pras M et al. ‘Familial Mediterranean Fever; A survey of 470 cases and review of the literature’, *Am J Med*, 227-53 (1967)
- 40) Ureten K, Gonulalan G, Akbal E, Gunes F, Akyurek O, Ozbek M, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int*. 2009 Jul 30.
- 41) Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)*. 1998 Jul;77(4): 268- 97.
- 42) Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, Eliakim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). *Am J Med Sci*. 1981 Jan-Feb;281(1): 15-8.
- 43) Bar-Eli M, Wilson L, Peters RS, Schwabe AD, Territo MC. Microtubules in PMNs from patients with familial Mediterranean fever. *Am J Med Sci*. 1982 Sep-Oct;284(2):2-7.
- 44) Baykal Y, Saglam K, Yilmaz MI, Taslipinar A, Akinci SB, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6,IL-10 and TNF-alpha level in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol*.2003 May;22(2):99-101.

- 45) Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1999 Sep;26(9):1983-6.
- 46) 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 Aug 22;90(4):797-807.
- 47) Henry J, Ribouchon MT, Offer C, Pontarotti P. B30.2-like domain proteins: a growing family. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Jun 9;235(1): 162-5.
- 48) Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell*. 2003 Mar;11(3): 591-604.
- 49) Dode C, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, et al. Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*. 2000 Jun 5;92(4): 241-6.
- 50) A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF Consortium. *Nat Genet*. 1997 Sep;17(1): 25-31.
- 51) Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001 Jul;9(7): 473-83.
- 52) Kogan A, Shinar Y, Lidar M, Revivo A, Langevitz P, Padeh S, Pras M, Livneh A. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *Am J Med Genet*. 2001 Aug 15;102(3):272-6.
- 53) Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet*. 2001 Aug;9(8):634-7.
- 54) Bernot A, da Silva C, Petit JL, Cruaud C, Caloustian C, Castet V, Ahmed-Arab M, Dross C, Dupont M, Cattan D, Smaoui N, Dode C, Pecheux C, Nedelec B, Medaxian J, Rozenbaum M, Rosner I, Delpech M, Grateau G, Demaille J, Weissenbach J, Touitou I. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this

gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet.* 1998 Aug;7(8):1317-25.

55) Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, Danon Y, Lotan R, Ogur G, Sirin A, Schlezinger M, Halpern GJ, Schwabe A, Kastner D, Rotter JI, Fischel-Ghodsian N. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet.* 1999 Apr;7(3):287-92.

56) Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, Pras E. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid.* 1999 Mar;6(1):1-6.

57) Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, Tumer N, Akar N, Tekin M, Tastan H, Kocak H, Ozkaya N, Elhan AH. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Jan;39(1):67-72. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)* 2000 Oct;39(10):1170.

58) Yalcinkaya F, Tekin M, Cakar N, Akar E, Akar N, Tumer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *QJM.* 2000 Oct;93(10):681-4.

59) Yilmaz E, Balci B, Kutlay S, Ozen S, Erturk S, Oner A, Besbas N, Bakkaloglu A. Analysis of the modifying effects of SAA1, SAA2 and TNF-alpha gene polymorphisms on development of amyloidosis in FMF patients. *Turk J Pediatr* 2003;45:198-202.

60) Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol.* 1998 Dec;25(12):2445-9.

61) Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, Papazian M, Sarkisian A, Babloyan A, Boissier B, Duquesnoy P, Kouyoumdjian JC, Girodon-Boulandet E, Grateau G, Sarkisian T, Amselem S. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet.* 2000 Nov;67(5):1136-43.

62) Livneh, A., Langevitz, P., Zemer, D., Et Al.: The Changing Face Of The Familial Mediterranean Fever. *Semin. Arthritis Rheum.*, 26: 612-627, 1996.

- 63) Pras, M., Kastner, D. L.: Familial Mediterranean Fever. In: Klippel, J. H., Dieppe, P.A., Eds. *Rheumatology*, 2nd. Ed, London, Mosby, 5:23.1-4, 2000.
- 64) Abbas-Lichtman-Pober. *Cellular And Molecular Immunology* 3th. Edition. The Curtis Center Independence Square West Philadelphia Pennsylvania, 249-265, 1997.
- 65) Campen, D.H., Horwitz, D.A., Quismorio, F.P., Jr, Ehresmann G.R., Martin, WJ Serum levels of interleukin-2 receptor and activity of rheumatic diseases characterized by immune system activation. *Arthritis Rheum* 31:1358-1364, 1998.
- 66) Onen F. Familial Mediterranean Fever: Review. *Rheumatol Int* 2006; 26: 489-496.
- 67) Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. 1998 Aug;28(1):48-59.
- 68) Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Feb;33(4):273-82..
- 69) Guérin AP, Pannier B, Metivier F, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Assessment and Significance of Arterial Stiffness in Patients with Chronic Kidney Disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2008, 17: 635-641.
- 70) Sengstock D, Sands RL, Gillespie BW, Zhang X, Kiser M, Eisele G, Vaitkevicius P, Kuhlmann M, Levin NW, Hinderliter A, Rajagopalan S, Saran R. Dominance of Traditional Cardiovascular Risk Factors Over Renal Function In Predicting Arterial Stiffness in Subjects with Chronic Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010, 25: 853-861.
- 71). Porazko T, Kuźniar J, Kuształ M, Kuźniar TJ, Weyde W, Kuriata-Kordek M, Klinger M. Increased Aortic Wall Stiffness Associated with Low Circulating Fetuin A and High C-reactive protein in Predialysis Patients. *Nephron Clinical Practice* 2009, 113: 81-87.
- 72) Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of Pulse Wave Velocity With Vascular and Valvular Calcification in Hemodialysis Patients. *Kidney International* 2007, 71: 802–807.

- 73) Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D. Arterial Stiffness, Hypertension, and Rational Use of Nebivolol. *Vascular Health and Risk Management* 2009, 5: 353-60.
- 74) O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical Applications of Arterial Stiffness; Definitions and Reference Values. *Hypertension* 2002, 15: 426-444.
- 75) Ali Reza K, Ammarin T, Shane L, John A. Estimation of an Age-Specific Reference Interval for Pulse Wave Velocity: a Meta-analysis. *Journal of Hypertension* 2006, 24: 1231-1237.
- 76) Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2003, 23: 554-566.
- 77) İlhan İ, Tınaztepe B. Poliarteritis nodoza ve Ailevi Akdeniz Ateşi. *Çocuk sağlığı ve Hastalığı Dergisi* 1989;32:151-7.
- 78) Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
- 79) Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, et al. Pharmacological and Clinical Basis of Treatment of Familial Mediterranean Fever with Colchicine or Analogues: An Update. *Current Drug Targets-Inflammation Allergy* 2005;4:117-24.
- 80) Niel E, Schermann J-M. Colchicine today. *Joint Bone Spine* 2006;672-78.
- 81) Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, et al. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am j Reprod Immunol* 1992;28;245-6.
- 82) Ben-Chetrit E, Schermann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum* 1996;39:1213-7.
- 83) Gottlieb AI, Langille BL, Wong MK, Kim DW. Structure and function of the endothelial cytoskeleton. *Lab Invest* 1991; 65: 123-137.
- 84) Schini VB, Vanhoutte PM. Endothelium-derived vasoactive factors. In *Trombosis and Hemorrhage*. Ed: J Loscal 20, I Schafer Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1994: 349-67.
- 85) Stemerman MB, Colton C, Morell E. Perturbations of the endothelium. In *Progress in Hemostasis and Thrombosis* Ed: T.H. Spact. 1984: 289-324.

- 86) Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996;32: 743-51.
- 87) Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA, McKenzie ME, Atar D. Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2000; 402:1-10.
- 88) Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, Beltrame J, Fang JC, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Role of endothelin-1 in the constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 2001; 104:1114-18.
- 89) Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82: 20-22.
- 90) Born GVR, Schwartz CJ. *Vascular endothelium: Physiology Pathology and Therapeutic Opportunites*. Stuttgart, Schattauer, 1977.
- 91) Zouki C, Baron C, Fournier A, Filep JG. Endothelin –1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells. Role of ET(A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 969-79.
- 92) Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol* 2003;196: 430-43.
- 93) Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82: 20-22.
- 94) Şan M. Yaşamın Gizli Gücü Endotel ve Sistemlerimiz. Printaş Basım A.Ş. İstanbul 2005:2-306.
- 95) Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27–32.
- 96) Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A, Mallat Z. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 2649-52.
- 97) Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieére P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–15.
- 98) Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100: 354–60.

- 99) Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, Pitkänen OP, Lida H, Viikari J, Nuutila P, Knuuti J. Early impairment of coronary flow reserve in young man with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:147-53.
- 100) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-1406.
- 101) Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 521-28.
- 102) Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, O'Rourke MF. Effect of aging on arterial distensibility in population with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in china. *Circulation* 1985; 71: 202-10.
- 103) Gudbrandsson T, Julius S, Krause L, Jamerson K, Randall OS, Schork N, Weder A. Correlates of the estimated arterial compliance in the population of Tecumseh, Michigan. *Blood Pressure* 1992; 1: 27-34.
- 104) Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Determination of age related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clinical Science* 2002; 103: 371-77.
- 105) Broyd C, Harrison E, Raja M, Millasseau SC, Poston L, Chowienczyk PJ. Association of pulse wave form characteristics with birth weight in young adults. *Journal of Hypertension* 2005; 23: 1391-96.
- 106) Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, Larosa E, Guize L, Safar M, Soubrier F, Cambien F. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 698-703.
- 107) Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S, Yamazaki K, Taki H, Yano S. Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan. *Atherosclerosis* 1988; 73: 157-60 .

- 108) Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and cessation on arterial stiffness and aortic Wave reflection in hypertension, *Hypertension* 2007; 49: 981-85.
- 109) Şan M. Yaşamın Gizli Gücü Endotel ve Sistemlerimiz. Printaş Basım A.Ş. İstanbul 2005:2-306.
- 110) Tomochika Y, Okuda F, Tanaka N, Wasaki Y, Tokisawa I, Aoyagi S, Morikuni C, Ono S, Okada K, Matsuzaki M. Improvement of atherosclerosis and stiffness of the thoracic descending aorta with cholesterol-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16: 955-62.
- 111) Neutel JM, Smith DH, Graettinger WF, Weber MA. Dependence of arterial compliance on circulating neuroendocrine and metabolic factors in normal subjects. *Am. J. Cardio* 1992; 69: 1340-44.
- 112) Stancanelli B, Malatino LS, Malaponte G, Noto P, Giuffrè E, Caruso A, Gagliano C, Zoccolo AM, Puccia G, Castellino P. Pulse pressure is an independent predictor of aortic stiffness in patients with mild to moderate chronic kidney disease. *Kidney Blood Pres Res* 2007; 30: 283-88.
- 113) Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries, 4th ed. London: Edward Arnold, 1998, 170–222, 284–315, 347–95, 450–76.
- 114) Blacher J, Asmar R, Djane S. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111–7.
- 115) Scuteri A, Brancati AM, Gianni W. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens* 2005;23:1211–1216.
- 116) Weber T, Auer J, O'Rourke MF. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184–9.
- 117) Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2407–2414.
- 118) Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, Pras, M. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J.* 3(1):9-12, 2001.

- 119) Uyarel H, Karabulut A, Ökmen Ö, Çam, N. Familial Mediterranean fever and acute anterior myocardial infarction in a young patient. *Anadol J Cardiol.* 6:272-274, 2006.
- 120) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 31(7):417-424, 1994.
- 121) Peru H, Altun B, Doğan M, Kara F, Elmaci AM, Oran B. The evaluation of carotid intima-media thickness in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* (kabul tarihi: 23 Eylül 2007)
- 122) Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 2004;33:281-92
- 123) Meisinger C, Doring A, Schneider A, Lowel H; KORA Study Group. Serum gamma-glutamyltransferase is as predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis* 2006; 189: 297– 302.
- 124) Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P. Gamma-glutamyltranspeptidase dependent iron reduction and LDL oxidation: A potential mechanism in atherosclerosis. *J Invest Med* 1999; 47: 151 – 160.
- 125) Yesilada E, Savacı S, Yüksel S, et al. Ailevi Akdeniz Atesi Düşünülen Olgularda MEFV Gen Mutasyonları. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;12:235-8. *Scand J Rheumatol* 2004;33:281-92.
- 126) Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001;98:851-59.
- 127) Dizdar O, Kalyoncu U, Karadağ O, et al. Macrophage inflammatory protein-1 α : A link between innate immunity and Familial Mediterranean Fever? *Cytokine* 2007;37:92-5.
- 128) Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hirayama Y, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. *Hypertens res* 2003;26:615-22.

- 129) Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-92.
- 130) Olivetti G, Anversa P, Melissari M, Loud AV. Morphometry of medial hypertrophy in the rat thoracic aorta. *Lab Invest* 1980;42:559-65.
- 131) Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial walls. *Circ Res* 1966;18:278-92.
- 132) Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Determination of age related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clinical Science* 2002; 103: 371-77.
- 133) Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-90.
- 134) Wilkinson IB, Webb DJ, Cockcroft JR. Aortic pulse-wave velocity. *Lancet* 1999;354:1996-7.
- 135) Lowe GDO. Fibrinogen and cardiovascular disease; Hystorical introduction. *European Heart Journal* 1995;16:2-5.
- 136) Demiralp E, Ulusoy RF, Uslu M, et al. Kardiovasküler risk faktörü olarak fibrinojenin ateroskleroz tedavi ve takibinde kullanımı. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004; 46 :232-37.
- 137) Saatçi Ü, Özen S, Özdemir S, et al. Familial Mediterranean fever in children: Report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amiloidosis. *Eur J Pediatr* 1997;156:619-23.
- 138) Ross R. Cell biology of atherosclerosis. *Annu Rev Physiol* 1995;57:791-804.
- 139) Huang ZS, Jeng JS, Wang CH, Yip PK, Wu TH, Lee TK. Correlations between peripheral differential leukocyte counts and carotid atherosclerosis in non-smokers. *Atherosclerosis* 2001;158:431-6.
- 140) Nieto FJ, Szklo M, Folsom AR, Rock R, Mercuri M. Leukocyte count correlates in middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1992;136:525-37.

- 141) Muscari A, Nanni Costa A, Bozzoli C, et al. Immunologic changes in circulating leukocytes in the presence of atherosclerotic disease. *Recenti Prog Med* 1994;85:166-73.
- 142) Yildiz M, Ozturk B, Turkes G, et al. The effect of doxazosin on arterial compliance and microalbuminuria on hypertensive and normotensive NIDDM patients. *J Endocrinol Invest* 2000;23(Suppl 7):50. (Abst)
- 143) Armentano RL, Barra JG, Levenson J, Simon A, Pichel RH. Arterial wall mechanics in conscious dogs: Assessment of viscous, inertial, and elastic moduli to characterize aortic wall behavior. *Circ Res* 1995;76:468-78.
- 144) Annurad E, Shiwaku K, Nogi A, et al. The new BMI criteria for Asians by the regional office for the western pacific region of WHO are suitable for screening of overweight to prevent metabolic syndrome in elder Japanese workers. *J Occup Health* 2003;45: 335-43.
- 145) Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326: 1509-13.
- 146) Wong M, Toh L, Wilson A, et al. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003;48: 81-9.
- 147) Van Doornum S, McColl G, Jenkins A, Green DJ, Wicks IP. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: Comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheum* 2003;48: 72-80.
- 148) Grimaldi MP, Candore G, Vasto S, et al. Role of the pyrin M694V (A2080G) allele in acute myocardial infarction and longevity: a study in the Sicilian population. *Journal of Leukocyt Biology* 2006;79:611-15.
- 149) Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, et al. Behçet's disease in Familial Mediterranean fever: Characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29: 286-95.
- 150) Touitou I, Magne X, Molinari N, et al. MEFV mutations in Behçet's disease. *Hum Mutat* 2000;16: 271-2.

- 151) Chang HK, Kim SK, Lee SS, Rhee MY. Arterial stiffness in Behcet's disease: increased regional pulse wave velocity values. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 415-6.
- 152) Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest* 1995;96:994-1002.
- 153) Haimov-Kochman R, Ben-Chetrit E. The effect of colchicine treatment on sperm production and function: A review. *Hum Reprod* 1998;13: 360-2.
- 154) Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117: 399-404.
- 155) Henning BF, Zidek W, Linder B, et al. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2002;25:103-8.
- 156) Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001;98:851-59.
- 157) Düzova A, Bakkaloğlu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003;4:509-14.
- 158) Esmon CT. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:1343-8.
- 159) Liuzzi G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *NEJM* 1994;331: 417-24.
- 160) Pasceri V, Willerson JT. Direct pro-inflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
- 161) Panossian A, Hambartsumyan M, Panoysan L, et al. Plasma nitric oxide level in familial Mediterranean fever and its modulations by Immuno-Guard. *Nitric Oxide* 2003;9:103-10.
- 162) Akdoğan A, Calguneri M, Yavuz B, et al. Are Familial Mediterranean Fever (FMF) Patients at Increased Risk for Atherosclerosis? Impaired Endothelial Function and Increased Intima Media Thickness Are Found in FMF 2006;48:2351-3.

- 163) Langevitz P, Livneh A, Neumann L, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2001;3:9-12.
- 164) Ruttman E, Brant LJ, Concin H ve ark. Vorarlberg health monitoring and promotion program study group. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation*. 2005; 112: 2130-7.
- 165) Turgut O, Yilmaz A, Yalta K ve ark. Gammaglutamyltransferase is a promising biomarker for cardiovascular risk. *Med Hypotheses* 2006; 67: 1060-4.
- 166) Reeder BA, Senthilselvan A, Depres JP, angel A, Liu I, Wang H, et al. The association of cardiovascular disease risk factors with abdominal obesity in Canada. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *CMAJ* 1997;157:S39-S45.
- 167) Grassi G, Giannattasio C. Obesity and vascular stiffness: when body fat has an adverse impact on arterial Dynamics. *J Hypertens* 2005;23:1789-1791.
- 168) Bjarnegråd N, Bengtsson C, Brodzki J, Sturfelt G, Nived O, Länne T. Increased aortic pulse wave velocity in middle aged women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(10):644-50.
- 169) Kocabay G, Hasdemir H, Yildiz M. Evaluation of pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Behçet's disease. *J Cardiol*. 2012 Jan;59(1):72-7. Epub 2011 Nov 12.
- 170) Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1415.
- 171) Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, Basso Y, Yilmaz E. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Jul-Aug;21(4):509-14.
- 172) Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, Soytürk M, Akar S, Tunca M, Hawkins PN. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in

heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jun;45(6):746-50.

173) Colak B, Gurlek B, Yegin ZA, Deger SM, Elbek S, Pasaoglu H, Dogan I, Ozturk MA, Unal S, Guz G. The relationship between the MEFV genotype, clinical features, and cytokine-inflammatory activities in patients with familial mediterranean fever. *Ren Fail*. 2008;30(2):187-91.

174) Kollias A, Stergiou GS, Dolan E, O'Brien E. Ambulatory arterial stiffness index: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012 May 8.