



**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ'NDE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ  
VE OKSİDE LDL**

**DR. Sanem NEMMEZİ KARACA  
UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS  
2010**



**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ'NDE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ  
VE OKSİDE LDL**

**DR. Sanem NEMMEZİ KARACA  
UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**DOÇ. DR. Yeltekin DEMİREL  
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS  
2010**

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

## ONAY SAYFASI

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

İmza

Prof. Dr. R. Erol SEZER

Prof. Dr. Mansur KAYATAŞ

Doç. Dr. Yeltekin DEMİREL

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

**Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN**  
**Tıp Fakültesi Dekanı**

## TEŞEKKÜR

Bilgi ve klinik tecrübelerini daima bizimle paylaşan gerek akademik olarak gerek insani her türlü desteğini her fırsatta yanımda hissettiğim Sayın Prof. Dr. R. Erol SEZER'e,

Bu dönemde her başım ağrıdığımda motivasyonumu artıran, sorularımı ve yakınmalarımı dinlemekten bıkmayan, zaman zaman canını sıktığım buna rağmen bana abilik yapan Tez Danışmanım Sayın Doç. Dr. Yeltekin DEMİREL'e,

Asistanlık eğitimimin kısa bir zamanını birlikte geçirebildiğim ancak engin bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım çalışma temposu, hekimliği, hoşgörüsü ile örnek aldığım ve tezimin oluşumunda, yürütülmesinde ve sonuçlanmasında çok büyük emeği olan sevgili hocam Sayın Doç. Dr. Serdal UĞURLU'ya,

Bu çalışmada, hiç tanımadığım halde fedakarca yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Emire SEYAHİ'ye,

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Radyoloji AD öğretim üyesi Prof.Dr. Mübeccel ARSLAN'a, Radyoloji Asistanı Dr. Emrah GÜNEY'e ve tüm Mikrobiyoloji çalışanlarına,

Rotasyonlarım esnasında eğitimime yardımcı olan tüm hocalarıma,

Dekanlık ve Anabilim Dalımız personeline,

Benim için kanlarını feda eden tüm doktor, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma,

Kısa sürede tezimi tamamlayabilmem için beni motive eden ve problemlerime çözüm kaynağı olan Sayın Psikolog H. Deniz ÖZDEMİR ve arkadaşlarına,

Her pes etmelerimde dostluğu ve yardımlarıyla yanımda olan Dyt. Kibar GÜLTEKİN KURT'a,

Hayatım boyunca sürekli arkamda olduklarını hissettiğim *sevgili aileme* ,

Asistanlık eğitimim boyunca desteğini hep yanımda hissettiğim hayattaki en değerli varlıklarım *sevgili eşime* ve henüz kokusuna doyamadığım minik prensim *Kerem'im*e anlayışı için

*Teşekkür ediyor, sevgilerimi sunuyorum.*

## ÖZET

### **AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ'NDE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE OKSİDE LDL, Dr. Sanem NEMMEZİ KARACA, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Sivas, 2010**

Son çalışmalarda Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve Romatoid Artrit (RA) gibi kronik inflamatuvar hastalıkların ateroskleroza hızlandırabileceği saptanmıştır. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığı da kronik seyirli otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA'lı hastalarda aterosklerotik süreci araştıran birçok yayın olmasına rağmen, sonuçlar farklı bulunmuştur. Bu çalışmanın amacı; kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerini içermeyen AAA'lı hastalarda subklinik ateroskleroza araştırmak ve sağlıklı bireylerle karşılaştırmaktır.

Çalışma grubu ataksız dönemdeki 44 AAA'lı hasta (25 kadın, 19 erkek; ortalama yaş:  $33.45 \pm 7.5$ ), yaş ve cinsiyet uyumu sağlanmış 44 sağlıklı kontrolden (25 kadın, 19 erkek; ortalama yaş:  $33.48 \pm 6.96$ ) oluşmakta idi. Klinik olarak gösterilmiş koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı olan hastalar, kronik böbrek hastalığı ya da serum kreatin düzeyi  $>1.4$  mg/dl olan hastalar, diyabeti olanlar, lipid düşürücü ajan kullananlar ya da dislipidemisi olanlar, hipertansiyonu olanlar, MI geçirenler, anjina pectoris öyküsü olan hastalar, postmenapozal kadınlar, metabolik sendrom ve aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Grupların intima media kalınlıkları (İMK) karotis ultrasonu kullanarak ölçüldü ve aterosklerotik plaklar araştırıldı. Okside LDL (OxLDL) düzeyleri ölçüldü.

Ortalama karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümleri; hasta grubunda sağda  $0.52 \pm 0.11$ , solda  $0.53 \pm 0.11$  iken sağ +sol ortalama KİMK  $0.52 \pm 0.10$  idi. Kontrol grubunda ise sağda  $0.53 \pm 0.06$  solda  $0.53 \pm 0.06$  iken sağ+sol ortalama KİMK  $0.53$  saptandı. KİMK değerleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p= 0.709$ ,  $p>0.05$ ). Grupların hiçbirinde aterosklerotik plağa rastlanmadı. OxLDL düzeyleri vaka grubunda  $337.48 \pm 438.56$  iken, kontrol grubunda  $156.19 \pm 383.24$  idi. Gruplar kıyaslandığında vaka grubundaki OxLDL artışı istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p= 0.044$ ,  $p<0.05$ ) ancak OxLDL değeri KİMK ile korelasyon göstermedi ( $r= -0.164$ ,  $p>0.05$ ). AAA hastalarında total ve LDL kolesterol düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi ( $p=$

0.002,  $p=0.00$ ,  $p<0.05$ ).

Aterosklerotik yapının bir göstergesi olarak KİMK değerlerinin hasta ve kontrol gruplarında benzer saptanması, plakların yokluğu nedeniyle AAA'lı hastalarda hızlanmış ateroskleroza ait bulgular saptanmamıştır. OxLDL antikoru ile KİMK arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Aterosklerozis, Karotis İntima Media Kalınlığı, OxLDL

## ABSTRACT

### **SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND OKSIDIZED LDL, Dr. Sanem NEMMEZİ KARACA, Department of Family Medicine, Sivas, 2010**

In recently studies are reported that chronic inflammatory disease such as Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid arthritis may accelerate atherosclerosis. Familial Mediterranean Fever (FMF) is an also chronic autoinflammatory disease. Although there are many studies which investigating atherosclerotic processes in patients with FMF, results are determined differently. The aim of this study is to assess subclinical atherosclerosis in patients with FMF who have no risk factors for cardiovascular disease and to compare with healthy individuals.

The study population is composed of 44 patients (25 women, 19 men; mean age:  $33.45 \pm 7.5$ ) with FMF in attack free period and gender-age matched 44 healthy subject (25 women, 19 men; mean age:  $33.48 \pm 6.96$ ). The patients who had clinically signed coronary artery disease and cerebrovascular disease, chronic renal disease or to be serum creatinine  $>1.4$  mg/dl, patients who had diabetes mellitus, hypertension, history of myocardial infarction, angina pectoris, history of statine using or dyslipidemia, postmenopausal women, patients who had metabolic sendrom or active enfection were excluded from study. Intima media thickness (IMT)of groups were measured with using carotid ultrasound and searched atherosclerotic plaques. The oxidized LDL (OxLDL) levels were measured.

The mean carotid IMT (CIMT) measurements in the patient group were  $0.52 \pm 0.11$  mm,  $0.53 \pm 0.11$  mm and  $0.52 \pm 0.10$  mm for right, left and right+left mean respectively. In the control group were  $0.53 \pm 0.06$  mm,  $0.53 \pm 0.06$  mm and  $0.53$  mm for right, left and right+left mean respectively. Between groups there had no significantly difference for CIMT levels ( $p= 0.709$ ,  $p>0.05$ ). None of the group there was no atherosclerotic plaques. While in patients the OxLDL levels were  $337.48 \pm 438.56$ , in control group were  $156.19 \pm 383.24$ . Increasing of OxLDL in patients was statistically significant ( $p= 0.044$ ,  $p<0.05$ ) however there had no



correlation between OxLDL and CIMT (  $r = -0.164$ ,  $p > 0.05$ ). In patients with FMF total and LDL cholesterol levels were significantly lesser compared with controls ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.00$ ,  $p < 0.05$ ).

CIMT values, as an indicator atherosclerotic process, were similar between groups. Due to absence of plaques in patients with FMF, findings of accelerated atherosclerosis were not observed. Between OxLDL antibody and CIMT there weren't significant correlation.

**Key Words:** Atherosclerosis, carotid intima-media thickness, OxLDL

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA).....	5
2.1.1. AAA'NIN TANIMI.....	5
2.1.2. TARİHÇESİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ: DÜNYA'DA VE TÜRKİYE'DE AAA5	
2.1.3. GENETİK VE PATOGENEZİ.....	6
2.1.4. AAA KLİNİĞİ.....	7
2.1.5. LABORATUVAR BULGULARI.....	13
2.1.6. AAA'NIN TANISI.....	14
2.1.7. AAA'DA AYIRICI TANI.....	17
2.1.8. AAA'DA TEDAVİ VE PROGNOZ.....	18
2.2. ATEROSKLEROZ (AS).....	19
2.2.1. AS'NİN TANIMI.....	19
2.2.2. AS'NİN PATOGENEZİ.....	20
2.2.3. AS İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ.....	21
2.3. OKSİDE LDL (OxLDL).....	22
2.3.1. LDL'NİN OKSİDASYONU.....	23
2.3.2. LDL OKSİDASYONUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	25
2.3.3. ASEPTOMATİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIK İLE OxLDL İLİŞKİSİ.....	26
2.4. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI (KİMK).....	27
3. MATERYAL VE METOD.....	32
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	32
3.2. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINIŞI VE HAZIRLANIŞI.....	33
3.3. HEMOGRAM DEĞERLERİNİN ÖLÇÜMÜ.....	33
3.4. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ.....	34
3.5. CRP ÖLÇÜMÜ.....	34
3.6. OxLDL ÖLÇÜMÜ.....	34
3.7. KİMK ÖLÇÜMÜ.....	35

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	48
SONUÇLAR.....	54
KAYNAKLAR.....	55

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Ailevi Akdeniz Ateşinde diz artritinin görünümü.....	10
Şekil-2: Ailevi Akdeniz Ateşinde erizipel benzeri eritem ve vaskülitik döküntü.....	10
Şekil-3: Karotid bifurkasyonun şematik gösterimi.....	28
Şekil-4: Uzak duvarda lümeneye doğru fokal protrüzyonu olan karotid arter.....	31

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo-1: PRAS Skoru.....	13
Tablo-2: Tel-Hashomer tanı kriterleri.....	15
Tablo-3: Sheba Medical Center tanı kriterleri.....	16
Tablo-4: Hastalığın semptomlarına göre ayırıcı tanısı.....	17
Tablo-5: Çalışmaya alınan grupların genel özellikleri.....	36
Tablo-6: AS risk faktörleri.....	37
Tablo-7: Hastalarda gözlenen AAA semptom ve bulguları.....	38
Tablo-8: Semptomların başlangıç süresi.....	39
Tablo-9: Hastalardaki AAA'nın bazı özellikleri.....	39
Tablo-10: AAA'lı hastalarda atakların özellikleri.....	40
Tablo-11: AAA'lı hastaların mutasyon analizleri.....	41
Tablo-12: AAA'lı hastaların kolşisin kullanımı.....	42
Tablo-13: Çalışmaya alınan grupların laboratuvar değerleri.....	43
Tablo-14: OxLDL değerinin korelasyonu.....	44
Tablo-15: OxLDL değerinin laboratuvar parametreleri ile korelasyonu.....	45
Tablo-16: OxLDL ile İMK değerinin korelasyonu.....	45
Tablo-17: İMK değerinin demografik özelliklerle korelasyonu.....	46
Tablo-18. İMK ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon.....	47

**KISALTMALAR**

Aa	: Aminoasit
AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
AHA	: Amerikan kalp cemiyeti
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT)
AS	: Ateroskleroz
ATP III	: Üçüncü yetişkin tedavi paneli
BMI	: Body mass index (Beden kitle indeksi)
C5a	: Kompleman 5a
CCA	: Common carotid artery (Arteria karotis kommunis )
CIMT	: Carotid artery intima-media thickness (Karotid arter intima media kalınlığı)
CRP	: C reaktif protein
DM	: Diyabetes Mellitus
EBL	: Erizipel benzeri lezyon
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FMF	: Familial Mediterranean fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)
GGT	: Gama glutamil transferaz
GN	: Glomerülonefrit
HDL	: High Density Lipoprotein (İyi huylu kolesterol)
HP	: Helicobacter pylori
hsCRP	: High sensitive CRP
HSP	: Henoch-Schönlein Purpurası
HT	: Hipertansiyon
ICA	: Internal carotid artery (Arteria karotis interna)
IFN $\alpha$	: Interferon $\alpha$
IL-1B	: Interlökin 1B
IL-8	: Interlökin 8
IMT	: Intima-media thickness (İntima media kalınlığı)
İMK	: İntima Media Kalınlığı

KAH	: Koroner arter hastalığı
KİMK	: Karotis intima media kalınlığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Low-Density Lipoprotein (Kötü huylu kolesterol)
LOX-1	: Lektin benzeri OxLDL
MCV	: Mean corpuscular volume (Ortalama eritrosit hacmi)
MDA	: Malondialdehit
MEFV	: Mediterranean fever (Akdeniz ateşi) geni
mg	: Miligram
MICA	: Major histocompatibility complex class I chain-related A
NCEP	: Ulusal kolesterol eğitim programı
NF-KB	: Nükleer faktör kappa B
NO	: Nitrit Oksit
OxLDL	: Okside LDL
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PG	: Prostaglandin
RA	: Romatoid Artrit
SAA	: Serum amiloid A proteini
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	: Selectif serotonin reuptake inhibitörü
TG	: Trigliserid
TNF $\alpha$	: Tümör nekroz faktör $\alpha$
USG	: Ultrason

## GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA, FMF, Periyodik Ateş, Benign Paroksizmal Peritonit) tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan, ateş ve serozal, sinovyal zarların ağırlı inflamatuvar ataklarıyla karakterize, genetik geçişli, otozomal resesif kalıtım gösteren, otoinflamatuvar bir hastalıktır (1-3). Atakların süresi, oluş sıklığı ve tipi; genetik mutasyon tipine, etnik kökene, kolşisin kullanımına, yaşa ve cinsiyete göre farklılıklar gösterir. Bazı olgularda gelişen amiloidoz hastalığın yaşamı tehdit eden, en korkulan komplikasyonudur ve proteinüriden son dönem böbrek yetmezliğine kadar değişen böbrek hastalığına yol açabilir (4,5). AAA Doğu Akdeniz kökenli toplumları daha sık etkilemesine karşın, 20.yy'da yaşanan yoğun kıtalar arası göç nedeniyle tüm dünya toplumlarında görülmektedir (2,6). Belirtiler hastaların %60'ında 10 yaşından önce, %80-90'ında 20 yaşından önce başlar (1). Semptomların başlangıcı 40 yaşından sonra ise AAA tanısı şüphelidir (7). Bazı çalışmalarda hastalığın daha çok erkeklerde görüldüğü bildirilmesine karşın (1) AAA her iki cinsiyeti eşit oranlarda etkiler (2,6).

Son yıllarda AAA'nın da dahil olduğu bir grup hastalık "Otoinflamatuvar Hastalıklar" başlığı altında toplanmaktadır. Bu hastalıkların belirgin ortak özellikleri ailesel geçiş göstermeleri, spontan inflamatuvar ataklarla seyretmeleri, otoimmün hastalıklarda gözlenen yüksek titreli otoantikörlerin ve/veya antijene özgül T hücrelerinin bu hastalarda saptanamamasıdır. Bu inflamatuvar ataklar çoğunlukla ateş yükselmesine yol açmaktadır. AAA ise Hereditör Periyodik Ateş Sendromları içinde ilk tanımlanmış olanıdır (8-11).

Otozomal resesif geçişli AAA hastalığına 16. kromozomun kısa koluna (16p13.3) lokalize olan MEFV (MEditerranean FeVer) geninde mutasyonlar sebep olmaktadır (8). Bu gen "pyrin/marenostrin" (ateş/bizim deniz=Akdeniz) isimli proteini kodlar. Bu protein lökositler üzerinde otoregülatuar bir rol oynar. Pyrin proteini lökositler, monositler, bir miktar da fibroblastlarda bulunur. Normalde bu protein ile interlökin-1B (IL-1B) gibi inflamasyonda önemli rol oynayan bazı sitokinler ve nükleer faktör kappaB (NF-kB) gibi apoptozdan sorumlu sinyal molekülleri arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. MEFV geninde mutasyon sonucu defektif pyrin proteini senteziyle hem inflamasyonun en önemli araçlarından



IL-1B'nin yapımı uyarılır hem de apoptoz baskılanır ve ufak uyarılar sonucu artmış kontrolsüz inflamatuvar yanıt (klinik olarak ataklar) ortaya çıkar (6). Ayrıca Matzner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AAA'da serozal yüzeylerde C5a inhibitör ve IL-8 seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır (12). Periton ve sinovyal sıvılarda bu serin proteazların eksik olması kemotaksisin önlenememesine, serozal zarlarda inflamasyonun baskılanamamasına ve hastalığın temel özelliği olan serozit ataklarına neden olmaktadır (12-14). Çevresel emosyonel faktörler de inflamatuvar mediyatörlerin salınımına, mikrotübüllerin ve adezyon moleküllerinin aktivasyonuna neden olarak inflamasyonu artırabilir. AAA'lı hastalarda mutant pyrin proteini inflamasyonu baskılamakta yetersiz kalmakta, C5a inhibitör ve lipokortin-1 gibi antiinflamatuvar mediyatörlerin etkinliğini sağlayamamaktadır. Mutant gen taşıyıcılarında ise defektif pyrin sentezi söz konusudur. Defektif pyrin nedeniyle kontrollü lökosit migrasyonu gerçekleşir, subklinik inflamasyon bu kişilerde de gözlenir. İnflamasyonun tam olarak baskılanamaması nedeniyle salınan TNF $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler akut faz proteinlerinin oluşumunda esas mediatörlerdir (15,16).

İnflamasyon ise ateroskleroz gelişiminde majör bir rol oynar (17-19). Akut faz yanıtının yüksek değerlerinin, özellikle high sensitive CRP (hsCRP), normal popülasyonda kardiyovasküler hastalık ve miyokard enfarktüsü (MI) riskini önceden öngördüğü (20) ve sistemik lupus eritematozis (SLE), romatoid artrit (RA) gibi kronik inflamatuvar hastalıkların prematür ateroskleroza yol açtığı rapor edilmiştir (21-23). Her ne kadar AAA'da tekrarlayan kronik inflamasyon olsa da artmış ateroskleroza ait kanıtlar yoktur. Genel popülasyon ile kıyaslandığında iskemik kalp hastalığı prevalansında artış bulunmamıştır ve yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında aterosklerotik plak sıklığında artış rapor edilmemiştir (24).

AAA'lı hastalarda subklinik aterosklerozun araştırılması faydalı olacaktır. Ancak bu amaçla kullanılacak ideal biyomarkırın bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Aterosklerotik yükün büyüklüğünü yansıtmalı, ölçülebilmeli, kesin ve güvenilir bir yöntemle çalışabilmeli, sensitivite ve spesifitesi yüksek olmalı, asemptomatik kişilerde de hastalığı belirleyebilmeli, yaygın ve kolay bir şekilde uygulanabilir olmalıdır (25).

Bu amaçla kullanılabilir okside düşük dansiteli lipoprotein (OxLDL) hem proinflatuvar hem de proaterojenik bir moleküldür. Aterosklerotik lezyonun başlaması, ilerlemesi ve potansiyel olarak destabilizasyonunda aktif bir şekilde yer almaktadır. Bu molekül lipit rahatsızlıkları için altta yatan riskleri, inflamasyon ve trombozu birleştiren bir faktör olarak görev yapabilmektedir. OxLDL biyomarkırlarının kullanımı; asemptomatik kişilerde prelinik ateroskleroz tanısının konulması, aktif hastalığın izlenmesi ve kardiyovasküler sonuçların belirlenmesi konularında fayda sağlayabilir. Dolaşımdaki OxLDL'nin ölçülmesi amacıyla oksidasyon-spesifik epitoplara algılayan monoklonal antikolar üretilmeye başlanmış, hassas ve özgün testler geliştirilmiştir. İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen son çalışmalarda dolaşımdaki OxLDL'nin prelinik ateroskleroz, koroner ve periferik arteriyel ateroskleroz, akut koroner sendromlar ve hassas plaklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak koroner arter hastalığı ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir (26-29).

Epidemiyolojik çalışmalar ve otopsi çalışmaları sonucunda aterosklerotik kalp damar hastalıklarının başlangıcının çocukluk ve gençlik yaşlarına dayanan bir inkübasyon periyoduna sahip olduğu bulunmuştur. Aterosklerozun erken dönemlerinde ise hem koroner arter damar yatağında hem de periferik arterlerin duvarlarında intima media kalınlığında (İMK) artış olmaktadır. Bir çok çalışmada, sublinik ateroskleroz ve koroner arter hastalığı (KAH) açısından non invaziv bir yöntem olan karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü kullanılmıştır. KİMK'in ultrason yardımıyla ölçülmesi ile KAH açısından yüksek riskli bireylerin belirlenebileceği ve hastalığın ciddiyeti öngörülmüştür. Aterosklerozun belirlenmesi amacıyla 1990'lı yıllardan bu yana, İMK ölçümünde, rahat yapılabilmesi ve sıklıkla kullanılabilmesi nedeniyle karotid arterler yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (30-32).

Bu çalışmanın amacı; ispatlanmış herhangi bir ek hastalığı bulunmayan AAA hastalarında sublinik aterosklerozun (dolayısıyla KAH'ın) saptanması amacıyla non invaziv bir laboratuvar parametresi olarak OxLDL kullanılabilirliğini araştırmaktır. Aynı gruplarda, KAH için pozitif prediktif değeri kabul görmüş, kolay uygulanabilir, güvenilir ve ucuz bir yöntem olan B mode ultrason (USG) ile, radyasyon maruziyeti olmadan KİMK'i ölçmek ve bu damarlarda aterosklerotik plak varlığını araştırmaktır.

Bunlara ek olarak; hastaların hastalıkları açısından bilgilendirilmelerini sağlamak, mutasyon farklılıklarını tespit etmek, lipid profillerini incelemek, OxLDL ile görüntüleme arasındaki ilişkiyi göstermek de amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA)

#### 2.1.1 AAA TANIMI

Ailevi Akdeniz ateşi dünya çapında 100 000'den fazla kişiyi etkileyen, en sık gözlenen periyodik ateş sendromudur. Benign paroksizmal peritonit, periyodik ateş, periyodik hastalık, periyodik peritonit, Ermeni hastalığı, tekrarlayan poliserozit, tekrarlayan herediter poliserozit gibi çok sayıda ismi vardır. Mutant pyrin proteini kontrolsüz inflamatuvar yanıtı neden olarak AAA'lı hastalarda klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Tedavide günlük kolşisin kullanımı çoğu hastada atakların sıklığında ve süresinde azalmaya ya da hafiflemeye neden olmaktadır. Ayrıca amiloidoz gelişimini önlemede ve durdurmada da etkilidir (1,2).

#### 2.1.2 TARİHÇESİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ: DÜNYA'DA VE TÜRKİYE'DE AAA

Hastalık gayet tipik ve gürültülü klinik tablosuna ve binlerce yıldır Anadolu, Kafkaslar ve Ortadoğu'da varolmasına rağmen, ancak 1945 yılında hastalığın bazı semptomlarını taşıyan Siegal tarafından bağımsız bir antite olarak tanımlanabilmiştir (33). Tarihte gözlenen AAA ile uyumlu ilk vaka sunumu, 1908 yılında Janeway ve Mosenthal isimli iki hekim tarafından yayımlanmıştır (33,34). 1951 yılında Mamou ve Cattan tarafından AAA'nın genetik geçişli olduğu ve komplikasyon olarak sekonder tip (AA tipi) amiloidoza neden olduğu ortaya konulmuştur (35). 1955-1958 yıllarında İsrail'li araştırmacı Heller ve arkadaşları tarafından hastalığın ayrıntılı tanımlaması yapılmış, Akdeniz kökenli ailelerde gözleendiği için Familial Mediterranean Fever (FMF) denilmiştir (1,36-38). 1972 yılında kolşisin keşfedilerek hastalık ataklarını ve amiloidoz nefropatisini önlediği gösterilmiştir. Daha sonra 1992 yılında hastalık geninin bulunduğu kromozomun keşfini, 1997 yılında AAA geninin klonlanması izlemiştir (39).

Hastalık birçok etnik grupta görülmekle birlikte en sık Türkler, Askenazi kökenli olmayan (Sefardik) Yahudiler, Araplar, Ermeniler'i etkilemektedir. Diğer populasyonlarda da sık olmamakla birlikte gözlenmektedir (1,7,40). Hastalık geninin taşıyıcılık oranı Sefardik Yahudiler'de 1/8-1/16, Ermeniler'de 1/7 iken, aynı gruplarda hastalık prevalansı; 1/250-1/1000 arasında değişmektedir (7,41,42).

### 2.1.3 GENETİK VE PATOGENEZİ

AAA hastalığının genetik geçişli bir hastalık olduğu 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir. Bu gen 1997 yılında eş zamanlı olarak 2 bağımsız grup tarafından bulunmuştur. Amerikalı grup sentezlenen proteine ateşle ilişkisini ima ederek "pyrin" adını vermişlerdir. Fransızlar ise "Akdeniz" anlamına gelen "Mare Nostrum"dan esinlenerek "marenostrin" adını vermişlerdir (9,15,36).

Patogeneizde suçlanan faktörler arasında çevresel ve emosyonel faktörler, serozal C5a inhibitör eksikliği, lipokortin yetersizliği, katekolamin metabolizma bozukluğu ve MEFV geninde mutasyonlar bulunmaktadır. Ataklar sırasında polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik aktivitesi artmakta ve etkilenen dokulara granülosit göçü olmaktadır (12).

MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p) yer almakta ve 10 ekzondan oluşmaktadır. Pyrin/marenostrin proteini 3.7 kb uzunluğunda transkriptten kodlanır ve 781 aminoasit (aa) uzunluğundadır. N-terminalinde yer alan 92 aa'lık 'pyrin domaini' bölgesinin görevi sitokin aktivasyonunda ve apoptozun regülasyonunda görevli proteinlerin etkileşimini kolaylaştırmaktır. C-terminalinde yer alan 'B-box' ve 'coiled coil' domainleri multimerizasyonda, B30.2 domaini ise protein/protein etkileşiminde rol oynar ve nükleer etkileşimler için önemlidir (15,36,43).

Pyrin proteini; nötrofil, eozinofil ve sitokinlerle aktive olan monositlerde exprese olur. Hem sitoplazmada hem de nükleusta yer almaktadır. Fonksiyonunu, mikrotübül veya adezyon molekülleri gibi proinflamatuvar mediatörleri baskılayarak veya C5a inhibitör, lipokortin-1 gibi antiinflamatuvar mediatörleri artırarak gösterdiği düşünülmektedir (44,45). Mutant formlarında görevlerinde değişiklikler olmaktadır ve otoinflamatuvar olaylara yol açmaktadır (36). Bu proteinin pyrin

domaini, ölüm domainlerine ve kaspaz toplanma domainlerine yapısal olarak benzemekte, apoptoz ile ilişkisinde görev almaktadır. AAA'da, kaspaz toplanma domaini içeren ve 'speck-like protein (ASC)' olarak isimlendirilen adaptör bir protein ile spesifik olarak etkileşime girmektedir. Bu etkileşim ile basit uyarılar sonucu prekürsörlerinden IL-1 $\beta$  dönüşümü artarak ateş ve inflamasyona neden olur, NF-KB aktivasyonu artar ve lökositlerin apoptozunun regülasyonu bozulur. Atak dönemlerinde daha belirgin, ataksız dönemlerde daha az olmak üzere artmış IL-1 $\beta$  düzeyleri nedeniyle karaciğerden özellikle C-reaktif protein (CRP) ve Serum Amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanlarının seviyelerinde artış gözlenir. TNF  $\alpha$ , IL-6, IL-8 gibi inflamatuvar mediatörlerin miktarı artar (15,36).

Bugüne dek MEFV geninde 114 mutasyon bildirilmiştir (10,11,15). Bunların büyük çoğunluğu onuncu ve ikinci ekzonda yer almaktadır. İlk tanımlanan ve hastalıkla ilişkili olduğu kanıtlanmış dört önemli mutasyon 10. ekzonda yer alan M680I, M694V, M694I ve V726A'dır. Altı yüz doksan dördüncü aminoasitte methionin yerine valin gelmesi durumunda M694V, methionin yerine izolösin gelmesi durumunda M694I, 680. aminoasitte methionin yerine izolösin gelmesi durumunda M680I, 726. aminoasitte valin yerine alanin değişiminde V726A mutasyonları olmaktadır. Birçok etnik grupta en sık gözlenen mutasyon M694V'dir ve sistemik amiloidoz gelişme riski bu mutasyon ile daha yüksektir. Erken başlangıç yaşı, atak sıklığı, artrit ve erizipeloid eritem riski ile ilişkilidir. İkinci ekzonda yer alan E148Q mutasyonu 148. aminoasitte glutamik asit yerine glutamin geçmesiyle meydana gelmektedir. Akdeniz kökenli toplumlarda sık gözlenen bir mutasyon olup patojen olmadığı düşünülmesine rağmen, homozigot E148Q taşıyıcılarında reküran artrit, kolit gibi AAA klinik bulguları gözlenebilmektedir. Ayrıca E148Q kompleks allel taşıyıcılığı, tek başına E148Q mutasyonu taşıyıcılığından daha ağır seyirli fenotip ile ilişkili bulunmuştur. Örneğin V726A-E148Q kompleks allelinde amiloidoz riski daha yüksektir (9-11,15,36).

#### **2.1.4 AAA KLİNİĞİ**

Hastalığın klasik klinik tablosunu reküran ateş ve steril peritonit, plörit ve artrit atakları oluşturur. Daha az sıklıkla etkilenen bölgeler deri, perikard ve tunica

vaginalistir. Hastaların %90'ında ilk atak 20 yaşından önce gözlenir (1,2).

Ataklar spontan olarak başlar, kısa bir süre (6-96 saat) devam eder ve spontan olarak sonlanır. Atak süresi artrit ve miyaljide daha uzundur. Ataklar haftada birden üç-dört ayda bire değişen sıklıklarda tekrarlar. Bazen yıllarca gözlenmez. Atakların sıklığı ve şiddeti kişiden kişiye değiştiği gibi, aynı kişinin farklı ataklarında da değişkenlik gösterebilir. Ataklar genellikle prodromal belirtiler olmadan aniden ortaya çıkar ve daha sonra kendiliğinden kaybolur. Olabilecek prodromal belirtiler ise myalji, artralji, baş ağrısı, bulantı, kusma, konstipasyon, diare, dispne, hafif sırt ağrısı, kuvvetsizlik ve anksiyetedir. Atakları tetikleyen mekanizmaların çoğu henüz bilinmemesine rağmen, fiziksel ve emosyonel stres, soğuğa maruziyet, yağdan zengin beslenme, basit enfeksiyonlar, cisplatin benzeri ilaçlar ve menstruel siklus suçlanmaktadır (2,7,36). Demirtürk ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmalarında *Helikobacter pylori* (HP) pozitif hastalarda AAA ataklarının sıklığının ve şiddetinin negatif olanlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (46). Gebelik dönemlerinde atakların sıklığı değişik çalışmalarda farklı sonuçlar vermiştir. Bazı hastalar tam semptomatik iyileşme yaşarlarken, bazı hastaların atak sıklığında artış olmaktadır. Atakların gebelik döneminde kontrol edilmesi, uterusu erken kontraksiyonlara ve abortusa yol açabilmesi sebebiyle önemlidir. Bu sebeple gebelik planlandığında ve gebelik boyunca semptomatik remisyon olsa dahi kolşisin tedavisinin kesilmesi önerilmez (2,47-49).

Ataklarda bulunan klinik bulgular çeşitlilik göstermekle birlikte en sık görülen nöbet şekli ateş, karın ağrısı ve/veya eklem bulgularının bir arada bulunmasıdır. Ataklar arası dönemlerde hastalar genellikle asemptomatiktir (2,6).

Ateş, AAA'nın en önemli, en sık görülen bulgusudur ve vakaların %98'inde gözlenir. Seyrek olarak hafif ateşli veya ateşsiz ataklar gözlenebilir. Tipik olarak aniden 38°C-40°C'ye yükselir, bazen titreme eşlik eder, bir süre plato çizdikten sonra aniden normal değerlere iner. Bazen tek bulgu olabilir. Çocuklarda ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir (7,14,36,50).

Karın ağrısı hastaların %96'sında gözlenir. Lokalize başlasa dahi genellikle çabucak yaygınlaşır ve kişiyi yatıracak kadar şiddetli olabilir. Genellikle dışkılama alışkanlığında değişiklik olmaz. Fakat bazen ataklara kabızlık ya da ishal eşlik edebilir. Fizik muayenede karında hassasiyet ve peritoneal iritasyon bulguları

nedeniyle klinikte sıklıkla akut karın tablosuyla karışabilir. Bu sebeple hastaların %30-40'ında tanı atlanmakta ve apendektomi uygulanmaktadır. Tanıyı kesinleştirmek amaçlı elektif apendektomi uygulayan merkezler olsa dahi, peritoneal adezyon ve fibrotik bant oluşumu ile intestinal obstrüksiyon riskini artırması nedeniyle önerilmemektedir (7,51). Peritonun arka kısmı etkilendiğinde renal kolik veya pelvik inflamatuvar hastalığı da taklit edebilir (36). Nadiren kronik abdominal hastalık, asit, sklerozan peritonit saptanabilir. Splenomegali %10-60 sıklıkta, genellikle inflamasyona sekonder, nadiren amiloidozise bağlı saptanabilir. Gastrointestinal amiloidozis, inflamatuvar barsak hastalığı, vaskülitler ve kolşisinin yan tesirlerine bağlı da karın ağrıları olabilir (7,36).

Eklem tutulumu hastaların %75'inde gözlenen ana bulgulardandır. Artralji artritiden daha sık gözlenir. Genellikle kendiliğinden ortaya çıkmasına rağmen, travma veya uzun süreli egzersiz ile de tetiklenebilir. Alt ekstremitelerin büyük eklemlerini etkileyen, kısa süreli, sekel bırakmayan, gezici olmayan monoartrit şeklindedir ve kırmızı, ağrılı, şiş, sıcak eklemlerle karakterizedir (Bkz. Şekil 1). En çok ayak bileği ve dizler etkilenir. Vakaların %5'inden azında diğer eklemler de tutulabilir. Sakroileit, temporomandibular eklem tutulumu, boyun ve bel ağrıları gözlenebilir. Tek başına artrit vakaların %1'inde gözlenir. Sekel bırakmadan düzelme AAA artritinde kuraldır. AAA'lı hastaların %5'inde ise bir aydan uzun süren uzamış artrit atakları olabilir ve bu durumda eklem replasmanı gerektirecek düzeyde sekeller gözlenebilir. Eklem tutulumu olmayan hastalarla kıyaslandığında, reküren artritli hastalarda amiloidoz riski 3 kat daha fazladır (7,36,52-54). Türk AAA çalışma grubu verilerine göre, kayıtlı hastaların %47'sinde artrit tanımlanmış, %2.6'sında uzamış artrit saptanmıştır (55). Artriti olan hastalarda; hastalık başlangıç yaşının daha küçük olduğu, erizipel benzeri eritem ve myaljinin daha sık olduğu, vaskülitlerle daha sık ilişkili olduğu bildirilmiştir (44). AAA'daki artrit atakları ve yüksek antistreptokokal antikorların varlığı, akut romatizmal ateş ve juvenil kronik artrit ile karıştırılabilmekte ve hastalar gereksiz yere uzun yıllar penisilin koruması alabilmektedir (6). Bu sebeple ayırıcı tanıları önem kazanmaktadır. AAA'da alınan sinovyal sıvı örneklerinin akışkanlığı azalmış, polimorfonükleer lökosit zengindir ve mürin pıhtısı parçalanamaz. Bazı kronik artriti olan AAA'lı hastalar spondiloartropati tanı kriterlerini karşılamaktadır. Unilateral veya bilateral sakroileit, entesit, minimal radyografik spinal değişikliklerin



olduğu inflamatuvar karakterli bel ve boyun ağrısı olabilir. Bu hastalarda spondiloartropatili hastaların aksine HLA-B27 genellikle negatiftir (56).

Uzamış febril myalji AAA'nın altı haftayı bulan, kolşisin ile önlenemeyen ve tedavi edilemeyen, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara yanıt vermeyen, tedavisinde prednisolondan fayda görülen, nadir vaskülitik kökenli bir bulgudur. Kas enzimleri, elektromiyografi, kas biyopsileri normaldir. Sedimentasyon hızında artış ve hipergamaglobülinemi vardır (36,57,58).

Göğüs tutulumu vakaların %40'ında gözlenir. Plörit ve/veya perikardit nedeniyle oluşur. Genellikle tek taraflı, nefes almakla artan göğüs ağrısı şeklindedir. Hasta sık ve derin olmayan nefesler alır. Atak sırasında çekilen grafide plevral sıvı saptanabilir (1,7).

Hastalığa ait birçok cilt bulgusu tanımlanmasına rağmen, erizipel benzeri %7-40 sıklıkla gözlenen eritem hastalığa özgüdür. Şekil-2'de de görüldüğü gibi diz altında ön yüzde ve ayak sırtında, 10-15 cm çaplı, keskin kenarlı plak şeklinde, ödemli, kızarıklık, ağrılı ve sıcak bir lezyon ile karakterizedir (7,36).



**Şekil 1.** Ailevi Akdeniz Ateşi'nde diz artritinin görünümü (6)



**Şekil 2.** Ailevi Akdeniz Ateşi'nde erizipel benzeri eritem ve vaskülitik döküntü (6)

Tunika vaginalisin inflamasyonu nedeniyle vakaların %5'inden azında febril skrotal ataklar gözlenebilir. Sıklıkla çocuk veya genç erişkin hastalarda tek taraflı, kısa süreli, kendiliğinden düzelen, kırmızı ve ağrılı skrotal şişlik gözlenir. Ayırıcı tanısında testis torsiyonu, bakteriyel epididimitis ve orşit düşünülmelidir. Sintigrafide hiperperfüzyon gözlenir (7).

Kolşisin kullanmayan kadın hastaların %30'unda, genellikle ovulasyon defektleri nedeniyle, infertilite gözlenir. Kolşisinin anneye veya fetüse zarar verdiğine dair anlamlı veriler yoktur. Tam tersine erken doğum ve düşük riskini azaltır. Bu nedenle hamilelikte kolşisin kullanımına ara verilmemelidir. Ek riskleri olan hastalarda amniosentez önerilmektedir (36,59). Tedavisiz vakaların %20-30'unda abortus gözlenir. Onun dışındaki vakalarda gebelerin %90'ı 38 hafta üzerinde, 3 kg'den ağır bebekler doğurur. Bazı yayınlarda gebelik döneminde remisyona saptansa da görüş birliği yoktur. AAA'lı erkek hastalarda fertilitenin etkilenmemektedir (7,51).

AAA hastalığının seyri sırasında vaskülitlerin sıklığında artış saptanır. AAA'lı çocuklarda en sık görülen vaskülit şekli Henoch-Schönlein purpurasıdır (HSP) (60). AAA'lı hastalarda tipik dağılımlı palpabl purpura, gastrointestinal kanama, glomerülonefrit gözleniyorsa ve tanı için alınan cilt biyopsisinde IgA immün depositli lökositoklastik vaskülit varsa HSP'den şüphelenilmelidir. HSP geçiren vakaların çoğu ayrıntılı bir şekilde sorgulandığında altında AAA çıkmaktadır. Poliarteritis Nodosa (PAN) da AAA'da normal popülasyona göre artmış sıklıkta saptanmıştır. Çocukluk, gençlik çağında ortaya çıkan PAN'da AAA sorgulanmalıdır. AAA'lı hastada deri lezyonları, myalji, hipertansiyon, kilo kaybı, nefrit ve perirenal hematoma ortaya çıkarsa ve yapılan cilt, kas biyopsisi sonucu nekrotizan vaskülit saptanırsa PAN ile birlikteliğinden şüphelenmek gerekir. AAA'nın seyri sırasında ortaya çıkabilecek PAN'da perirenal hematoma daha sık rastlanmakta, mikroskopik ve klasik PAN bulguları birarada görülebilmektedir (60-62). Değişik formlarda glomerülonefritler (GN kresentik hızlı ilerleyen GN, mesangial IgA nefropati, IgM nefropati, diffüz proliferatif ve eksüdatif GN) ve Behçet hastalığı ile birlikte gözlenebilir (7,58,63).

Nörolojik tutulumda en sık görülen bulgu baş ağrısıdır. Nadiren hastalık gidişatı sırasında aseptik menenjit gözlenebilir (6).

48 AAA'lı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük kemik mineral yoğunluğu ve Z skoru saptanmıştır. Bu sebeple erken tanı ve kolşisin tedavisi ile kemik mineral yoğunluğunun daha iyi olacağı düşünülmüştür (64).

AAA'nın klinik gidişatı belirleyen ve en ciddi komplikasyonu; akut faz proteini olan serum amiloid A proteininin parçalanmasıyla oluşan proteinin hücre dışında birikimiyle AA tipi (sekonder tip) amiloidoz gelişimidir. Kolşisin tedavisi almayanlarda %20-25 civarında gözlenirken, tedavi alanlarda amiloidoz gelişimi beklenmez (6). Amiloid A (AA) proteininin birikiminde kalıtsal ve çevresel faktörlerin önemli olduğu düşünülmektedir. Aile öyküsü olanlarda, erkeklerde (bayanlara göre 4 kat daha sık), Türkler'de, Sefardik Yahudiler'de, Ermenistan'da yaşayan Ermeniler'de (Amerika'da yaşayan Ermeniler ile kıyaslandığında), heterozigot veya homozigot M694V mutasyon taşıyıcılarında daha sık gözlendiği saptanmıştır (1,7,65,66). V726A mutasyonu daha düşük amiloidoz insidansları ile ilişkilidir (36). MEFV gen mutasyonu dışında Seroamiloid A (SAA) ve Major Histocompatibility Complex class I chain-related A (MICA) genlerinde mutasyonlar da amiloidoz gelişiminde risk oluşturmaktadır. Cazeneuve ve arkadaşlarının çalışması sonucunda SAA  $\alpha/\alpha$  genotipinde renal amiloidoz riskinin 7 kat arttığı gösterilmiştir (67). AA protein birikimi; böbrekler, adrenal bezler, bağırsak, dalak, karaciğer ve daha az olarak akciğer, tiroid, kalp, mide ve testiste olur. Amiloidoz klinik olarak AAA tanısı konulmuş hastalarda ortaya çıkabileceği gibi (fenotip 1), Tip II (fenotip 2) olarak tanımlanan, öncesinde AAA'nın hiçbir belirti ve bulgusu olmayan hastalarda ilk klinik bulgu olarak da ortaya çıkabilir. Önemi; doku şeklini ve organ bütünlüğünü bozarak ve kitle etkisi yaparak fonksiyon bozukluklarına neden olmasından kaynaklanır. Böbrekte birikimi sonucu nefrotik sendromdan son dönem böbrek yetmezliğine kadar değişik şiddetlerde nefropatlere neden olabilir. Daha az sıklıkta intestinal malabsorbsiyonlara, adrenal yetmezliklere neden olabilir. Bulgular genellikle 40 yaşından önce ortaya çıkar. Fenotip 2 hastalarında fenotip 1 hastalarına göre daha erken amiloidoz gelişir. Proteinürisi olmayan hastalarda rektal veya renal biyopsi ile prelinik evrede amiloid nefropatisi saptanabilir (7,36).

AAA hastalığının şiddetini objektif olarak tanımlamak amacıyla Tablo 1'de gösterilen Pras Skoru kullanılabilir. Bu skorda 3-5 puan arası; hafif hastalık, 6-8 puan arası; orta şiddette hastalık, 9 puan ve üzeri; şiddetli hastalık ile ilişkilendirilmiştir (68).

**Tablo 1.** PRAS Skoru (68).

<b>PARAMETRELER</b>	<b>SKOR</b>
<b>Başlangıç Yaşı</b>	
>31	0
21-31	1
11-20	2
6-10	3
<6	4
<b>Aylık Atak Sayısı</b>	1
<1	2
1-2	3
>2	
<b>Artrit</b>	2
Akut	3
Uzamış	
<b>Erizipel Benzeri Eritem</b>	2
<b>Amiloidoz</b>	3
<b>Kolşisin Dozu(mg/gün)</b>	1
1	2
1,5	3
2	4
>2	

### 2.1.5 LABORATUVAR BULGULARI

AAA hastalarında tanı koydurucu özgün bir laboratuvar tahlili olmamakla birlikte atak döneminde beyaz küre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), serum Amiloid A (SAA) miktarı artarken, atak bitiminde bu belirteçler normal düzeylerine döner. TNF $\alpha$ , IL-1, IFN atak

dönemlerinde yükselir.

Nefropatisi olmayan hastalarda idrar analizi genellikle normaldir. Atak dönemlerinde proteinüri saptanabilir. Amiloidoz durumunda proteinüri aşikar hale gelir ve nefrotik düzeye ulaşabilir. Çok az sayıda vakada hematüri saptanabilir.

Sinovyal sıvıdan alınan örneklerde renk bulanıktır, 100 000/mm<sup>3</sup> düzeyine ulaşan beyaz küre görülebilir ki bu hücrelerin çoğunluğu polimorfonükleer hücrelerdir. Sinovyal ve peritoneal sıvıda C5a düzeyinin normalin %10-20'si olduğu gösterilmiştir (1,7,51,69).

Direk grafide uzun süreli artrit vakalarında osteoporoz, skleroz, eklem aralığında daralma, erozyon; kronik artrit vakalarında aseptik nekroza benzer görüntüler saptanabilir. Amiloidozlu böbrekler normalden büyük gözlenir. Bilgisayarlı tomografide nefrotik dönemde hipodens, üremik dönemde hiperdens gözlenir (1,7,51).

Genetik analiz %75 pozitif predikatif değere sahiptir ancak tanı için zorunlu değildir. Arada kalınan hastalarda, mutasyonu tanımlanmış indeks AAA hastasının şikayetleri seyrek ve/veya atipik olan birinci derece akrabalarının taranmasında kullanılabilir (7,36).

### 2.1.6 AAA TANISI

Hastalık tanısı mutlak bir şekilde klinik bulgulara ve öyküye göre konulur. Bu amaçla Tel-Hashomer ve Sheba Medical Center tanı kriterleri kullanılabilir (7). Tablo 2'de görülen, 1997 yılında İsrail'de önerilen Tel-Hashomer tanı kriterlerine göre  $\geq 2$  majör kriter veya 1 majör + 2 minör kriter varlığında kesin AAA tanısı konulurken; 1 majör + 1 minör kriter varlığında olası AAA tanısı konulur. 2002 yılında PRAS bu tanı kriterlerini sadeleştirmiştir (7,36).

**Tablo 2.** Tel-Hashomer tanı kriterleri (36).

<b>MAJÖR KRİTERLER</b>	<b>MİNÖR KRİTERLER</b>
1- Peritonit, plörit veya snovit ile birlikte düzensiz aralıklarla ortaya çıkan tekrarlayan kısa süreli ateş atakları	1- Tekrarlayan ateş atakları
2- Başka kronik inflamatuvar hastalık veya risk faktörü olmaksızın ortaya çıkan AA tipi amiloidoz	2- Erizipel benzeri eritem
3- Kolşisin tedavisine yanıt	3- Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü pozitifliği

Livneh ve arkadaşlarının önerdiği Sheba Medical Center tanı kriterlerinde (Bkz. Tablo 3) ise; hastalık atakları tipik ve atipik ataklar olarak sınıflandırılmıştır. Hastalığın başlangıç yaşı, etnik kökeni, atakların özellikleri ve bazı laboratuvar değerleri de destekleyici kriterler olarak kabul edilmiştir (70). Tanı için tipik atakların; tekrarlayan ( $\geq 3$  kez) karakterde olması,  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ateşin eşlik etmesi ve atak süresinin 12-72 saat sürmesi gerekmektedir. Bu şekilde bir majör kriter yeterlidir. Atipik atak olarak kabul edilen ataklar; a-e arasında belirtilen özelliklerden en az birinin olması + karın ağrısı veya göğüs ağrısı veya eklem tutulumu olması durumudur.

- a) Vücut sıcaklığı  $<38^{\circ}\text{C}$ ,
- b) Olağandan daha kısa veya uzun atak süresi (ancak 6 saatten kısa 7 günden uzun değil),
- c) Abdominal atak boyunca peritonit bulgularının olmaması,
- d) Lokalize abdominal ataklar,
- e) Kalça, diz, ayak bileği dışında eklem tutulumu olması

Sheba Medical Center tanı kriterlerinde kesin tanı için; 1 majör veya en az 2 minör veya 1 minör + 5 destekleyici kriter veya 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5 tanesinden dördünün olması gerekmektedir (70).

**Tablo 3.** Sheba Medical Center tanı kriterleri (70).

<b>MAJÖR KRİTERLER</b>	<b>DESTEKLEYİCİ KRİTERLER</b>
1- Peritonit (Jeneralize) 2- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 3- Plörit (unilateral) veya perikardit 4- Yalnızca ateş	1- Uygun etnik köken 2- Ailede AAA öyküsü 3- Atakların <20 yaş başlaması 4- Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi
<b>MİNÖR KRİTERLER</b>	5- Atağın kendiliğinden remisyona gimesi 6- Ataklar arasında belirti olmaması 7- Geçici inflamasyonu gösteren anormal değerler (Lökositoz, ESR, SAA, Fibrinojen artışı) 8- Epizodik Hematüri/Proteinüri 9- Gereksiz Laparotomi veya Apendektomi öyküsü 10- Akraba evliliği
1- Abdomen tutulumu 2- Göğüs tutulumu 3- Eklem tutulumu 4- Egzersiz sonrası bacak ağrısı 5- Kolşisin tedavisine iyi yanıt	

Şüphelenilen olgularda atak sırasında ve sonrasında akut faz yanıtı değerlendirilebilir. Bunlar da hastalık lehine yorumlanırsa kolşisin tedavisine verilen yanıt incelenebilir. AAA tanısı düşünülen hastaya 1 mg/gün dozunda kolşisin başlanarak 6 ay süre ile takip edilir (6,7):

2. Bu süre içerisinde hastanın atakları devam ederse önce 1.5 mg/gün, sonra 2 mg/gün dozlarına çıkılır.
3. Altı ay süreyle atak olmadığı görüldüğünde ilaç kesilir.
4. Tedavi kesildikten sonra 1 yıl içinde atak tekrarlırsa AAA tanısı konur, şayet atak tekrarlamazsa test yardımcı değildir.
5. 2 mg/gün dozunda kolşisin kullanımına rağmen atakların kesilmediği durumda test yardımcı değildir.

Şüpheli vakalarda mutasyonların bulunması tanı lehinedir. Ancak klinik olarak AAA olan hastaların %15-20'sinde tek mutasyon bulunmakta ve %5-10 kadarında bilinen mutasyonlardan hiçbirine rastlanılmamaktadır. Ayrıca toplumda

mutasyon taşıyıcılığı fazla olduğundan bu sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir. Bu sebeplerden ötürü genetik analizin tanıdaki katkısı göz ardı edilmeksizin, tanı öncelikle klinik özelliklere göre konulmalıdır (6).

### 2.1.7 AYIRICI TANISI

AAA, birçok sistemle ilgili belirti ve bulguları içermesi nedeniyle ayırıcı tanısında çok sayıda hastalığın düşünülmesi ve ekarte edilmesi gereklidir. Hastalığın belirti ve bulgularına göre ayırıcı tanısı Tablo 4'te verilmiştir (7).

**Tablo 4.** Hastalığın semptomlarına göre ayırıcı tanısı (7).

<b>ATEŞLİ ATAKLAR NEDENİYLE</b>	<b>EKLEM ATAKLARI NEDENİYLE</b>
Diğer herediter periyodik ateş sendromları Behçet hastalığı Crohn hastalığı Siklik nötropeni Enfeksiyon hastalıkları Alerjik reaksiyonlar Hodgkin lenfoma NonHodgkin lenfoma ve diğer neoplastik durumlar Sıtma Lyme hastalığı	Behçet hastalığı Reiter hastalığı Spondiloartropati Septik artrit Gut Romatizmal ateş Juvenil idiyomatik artrit İntermitan hidrartroz Sarkoidoz Palindromik romatizma Menisküs yırtığı
<b>ABDOMİNAL ATAKLAR NEDENİYLE</b>	<b>GÖĞÜS ATAKLARI NEDENİYLE</b>
Renal kolik Kolelitiazis Reküren piyelonefrit ve İYE Reküren kolesistit Pelvik inflamatuvar hastalık Reküren pankreatit Peptik ülser Ovulasyon, menstrasyon ağrısı Reküren hemolitik epizotlar Orak hücreli anemi Abdominal epilepsi Abdominal angina Sifilitik nöropati Porfiri Herediter anjioödem Hiperlipidemi Behçet hastalığı Crohn hastalığı	Plöro-perikardit Otoimmün plöro-perikardit (SLE) Reküren benign perikardit Pnömoni Pulmoner emboli
	<b>SKROTAL ATAKLAR NEDENİYLE</b>
	Testis torsiyonu Epididimit Orşit Behçet hastalığı



### 2.1.8 TEDAVİ VE PROGNOZ

Hastalığın şuan ki bilinen tek etkili tedavisi kolşisinidir. Kolşisin hem atakların ortaya çıkmasını, hem de amiloidoz gelişimini önler (71).

Kolşisin yağda çözünen, oral veya intravenöz yoldan kullanılan, bitkisel kökenli bir alkaloiddir. Doz alımını takiben 30-120 dk sonra kolşisinin serum konsantrasyonu en üst düzeye erişerek 8-12 saatte düşer. Plazmadan hızlı eliminasyonu lökositlere hızlı alımına bağlanabilir. Tubulin ile zor çözünen, yüksek afiniteli kompleks oluşturduğundan nötrofillerdeki yarı ömrü 35-40 saat kadardır. Karaciğerde sitokrom p450 sistemi tarafından metabolize edilir ve genellikle idrar yoluyla atılır. Ağır böbrek yetmezliği varlığında klirensi %75, karaciğer yetmezliğinde ise %40 azalır (72).

Kolşisinin asıl etkisi nötrofiller üzerinedir. Antiinflamatuvar etkisini; nötrofillerdeki mikrotübüllerde hasara neden olarak nötrofil kemotaksisini önleyerek gösterir. İntraselüler transferi önleyerek de antimitotik etkisini gösterir. Nötrofil ve endotel hücrelerde yüzey adezyon moleküllerinin dağılımını değiştirerek lökosit ve endotel hücrelerinin etkileşimine engel olur. İnflamasyonda rolü olan çeşitli genlerde supresyona neden olur. Amiloid fibrillerinin birikimini önler (73,74).

Kolşisin vücut ağırlığına göre 0,03mg/kg/gün total dozda kullanılmalıdır. Erişkinlerde genelde 1,5-2mg/gün dozunda kullanılır. Maksimum doz; 3mg/gün'dür. Total doz yarılanma ömrü nedeniyle iki veya üç seferde önerilmelidir. Doz ayarlaması yapılırken; atakları önleyebilecek, sublinik inflamasyonu kontrol altına alabilecek, amiloidoz gelişimini önleyebilecek minimum (1mg/gün) doz kullanılmalıdır. Ancak böbrek koruyucu dozun 1,5mg/gün ve tedavinin ömür boyu olduğu unutulmamalıdır (72).

Kolşisinin en sık gözlenen yan etkileri gastrointestinal sistem bulgularıdır; ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı vb.'dir. Daha nadir olarak kas-iskelet sistemi (miyopati, kas güçsüzlüğü), nörolojik, hematolojik (karaciğer enzim yüksekliği, lökopeni, trombopeni, daha da nadiren hemolitik anemi) ve kutanöz (ürtiker, kaşıntı, purpura, eritema nodosum benzeri lezyon, tırnak bozuklukları, ödem, alopesi) yan etkiler gözlenebilir (72). Nadiren oligo-azospermiye neden olduğuna dair yayınlar olsa da bu etkinin tedavi dozlarının çok üstünde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Tedavi

sırasında ortaya çıkan infertilite genellikle amiloidoza bağlıdır (47,72).

Kolşisin kullanan hastalar, sitokrom p450 3A4 sistemi ile metabolize olan diltiazem, eritromisin, klaritromisin, simetidin, ketokanazol, rifampisin, fenobarbital, fenitoin, lovastatin ve siklosporin gibi ilaçları birlikte kullanmamalıdır (36).

Anne sütü verilmesinde herhangi bir kontrendikasyon bulunmamaktadır (59).

Günde 2 mg kolşisini düzenli kullanmasına rağmen atakları geçmeyen hastalarda intravenöz kolşisin, interferon (IFN  $\alpha$ ), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), talidomid ve diğer TNF  $\alpha$  inhibitörleri (infliximab, etanercept) denenebilir (72).

Renal yetmezlik gelişen hastalarda, periton diyalizi abdominal atakların sayısını artırabildiği için hemodiyaliz önerilir.

AAA'da prognoz amiloidoz gelişimine bağlıdır. Düzenli kolşisin kullanan hastalarda amiloidoz gelişmediği, düzenli kullanmayan hastalarda %30 oranında amiloidoz oluşma riski olduğu gösterilmiştir (75). Amiloidoz gelişmemiş hastalarda ortalama yaşam beklentisi sağlıklı kişilerle aynıdır.

## **2.2 ATEROSKLEROZ (AS)**

### **2.2.1. AS'UN TANIMI**

Damarların tunika intima tabakasında bulunan; makrofaj, fibroblast, düz kas hücrelerini, lipid partikülleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren plaklara bağlı olarak, progresif arteriyel darlık ve tıkanıklıklara neden olan hastalığa ateroskleroz (AS) denir. Altta yatan nedenler tespit edilip tedavi edildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen bir hastalıktır. Multifaktöryeldir ve sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları etkileyen sistemik bir durumdur. Arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açar (76).

AS, gelişmiş toplumlarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Tüm dünyada en sık ölüm nedenidir. Genel tahminlere göre 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve özellikle AS, toplam hastalık yükünün en önemli sebebi olmaya devam edecektir (77,78). Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı 2020 yılında yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner arter

hastalıkları (KAH) birinci sırayı almaktadır. KVVH'ler tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır; bunun altındaki en sık neden aterosklerotik süreç ve sıklıkla üzerine eklenen trombozdur (79).

### 2.2.2. AS'NİN PATOGENEZİ

AS'nin patogenezi; lokal vasküler hasar, inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyonu içerir. Aterosklerotik süreci hangi olayın başlattığı bilinmemektedir, ancak endotel disfonksiyonu hastalığın başlangıç evresini oluşturmaktadır. Gözlenen en erken patolojik bulgu yağlı çizgiler (fatty streak) olup, ilerleyen dönemlerde bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir ve bu plaklar komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlardır. Aterosklerotik plaklardaki başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür, ülserasyon, endotel disfonksiyonu, anevrizma ve sekonder kalsifikasyondur. Bunlara bağlı olarak beslenen organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozuklukları gelişir (76,78).

AS'nin gelişim evreleri ve tipleri Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından 1995 yılında aşağıdaki gibi yapılmıştır;

1-İntimal kalınlaşma: Köpük hücrelerinin intima tabakasına infiltrasyonu ile karakterizedir. Klinik olarak asemptomatiktir.

2-Yağlı çizgilenme: İntima tabakasına infiltre olan makrofaj ve düz kas hücrelerinin içinde lipid birikimi ile karakterizedir. Klinik olarak asemptomatiktir.

3-Preaterom: Ekstraselüler alanda lipid birikimi ve bağ dokusunda artış ile karakterizedir. Klinik olarak asemptomatiktir.

4-Ateroma: İntima tabakasındaki geniş ekstraselüler lipid çekirdeğine ek olarak makrofaj, köpük hücresi ve T lenfositleri içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Genellikle asemptomatiktir, stabil anjina ile birlikte olabilir.

5-Fibroaterom: Fibroz aterom veya organize mural trombüs olarak bilinir. Lipid çekirdeğinde yaygın kalsifikasyon bulunan ateromdur. Klinik olarak asemptomatiktir veya stabil anjina pektoris ile karakterizedir.

6-Komplike lezyon: İntramural hemoraji ve/veya trombüs olan, yırtılmış tip IV veya tip V lezyon ile karakterizedir. Klinik olarak akut koroner sendrom veya asemptomatik lezyonun progresyonu gözlenir (76).

### 2.2.3 AS İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin Tedavi Paneli'nde (ATP III), KAH risk faktörleri aşağıda özetlendiği şekilde sınıflandırılmıştır (80).

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

1. Lipidolojik risk faktörleri (LDL ve trigliserid yüksekliği, High density lipoprotein (HDL) düşüklüğü, aterojenik dislipidemi)

2. Nonlipidolojik risk faktörleri

2.A. Modifiye edilebilen risk faktörleri;

- DM
- Fiziksel inaktivite
- HT
- Aterojenik diyet
- Obezite
- Trombojenik/ hemostatik durum
- Sigara içimi

2.B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri;

- Yaş
- Etnik grup (zenciler)
- Erkek cinsiyet
- Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü

3. Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

- Yaş (erkeklerde  $\geq 45$ , kadınlarda  $\geq 55$ )
- Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü (erkek  $< 55$ , kadın  $< 65$ )
- Sigara içimi
- HT (Kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
- Düşük HDL kolesterol düzeyi (HDL  $< 40$  mg/dl)
- Yüksek LDL kolesterol düzeyi (LDL  $\geq 130$  mg/dl)

Bu risk faktörlerine yeni tespit edilmiş bazı faktörler de eklenmiştir. Bunlar; Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1, homosistein, ox-LDL, trigliserid, trigliseridten zengin lipoprotein kalıntıları, bozulmuş açlık glukozu olarak belirlenmiştir (81). HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır. Çünkü HDL kolesterol yüksekliği KAH riskini azaltır. DM varlığı, KAH risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

### 2.3. OKSİDE LDL (OxLDL)

AS; oksidatif stres, kronik inflamasyon, tromboza yatkınlık ve lipoprotein metabolizmasında anormalliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tür süreçlerin her birisi teker teker ya da çoğunlukla bir araya gelerek, kardiyovasküler hastalığın klinik seyrinde rol oynamaktadır (82). OxLDL, hem proinflamatuvar hem de proaterojenik bir molekül olup, aterosklerotik lezyonların başlaması, ilerlemesi ve potansiyel olarak destabilizasyonunda aktif bir şekilde yer almaktadır (83). Günümüzde artık AS gelişiminden tek başına kolesterolün sorumlu olduğu görüşü yetersiz kalmış, bunun yerine kolesterolün dağılımı ve taşınmasının daha önemli olduğu fikri önem kazanmıştır. Özellikle, lipoprotein metabolizması bu konuda büyük önem taşımaktadır. Lipoproteinler içerisinde özellikle LDL kolesterol modifiye olursa organizma için zararlı hale gelir ve LDL, OxLDL'ye dönüştüğü zaman aterojenik özellik kazanır (84).

LDL; oksidasyon, glikozilasyon, asetilasyon veya malondialdehitin (MDA) bağlanması ile modifiye olur (85).

LDL'nin oksidasyonu; yapısında bulunan doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu yolu ile yıkılarak, birçok aldehitin ve diğer peroksidasyon ürünlerinin oluştuğu bir serbest radikal reaksiyonudur (85). LDL'nin özel reseptörleri aracılığı ile tanınarak hücre içine alındığı, OxLDL'nin ise bu reseptörlerden farklı olan ve makrofajlarda bulunan "scavenger reseptörleri" olarak adlandırılan reseptörler aracılığı ile kontrolsüz bir şekilde hızla içeri alındığı gösterilmiştir (86). LDL'nin kontrolsüz içeri alınımı, makrofajları köpük hücrelerine (foam cells) dönüştürür. Vasküler endotel altında köpük hücrelerinin birikmesi AS'nin birinci basamağını oluşturur (87).

İnvitro olarak modifiye LDL'nin; düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinde monosit kemotaktik protein-1'in (MCP) sentezini arttırdığı, monosit ve lenfositler için kemotaktik olduğu, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir (88,89).

Öte yandan, LDL'nin oksidatif modifikasyonu ona immünojenik özellik kazandırır (90). Ig-OxLDL antikoları, OxLDL ile immünize edilmiş pek çok hayvandan ve sağlıklı veya farklı hastalıklara sahip insanlardan izole edilmiştir (91). Ig-OxLDL, OxLDL partikülüne karşı oluşmuş otoantikoların heterojen bir grubudur. Klinik olarak belirlenmeleri AS gelişiminde immünolojik mekanizmaların anlaşılmasını sağlayabilir. Bu otoantikolar yalnızca AS için spesifik değildirler. Serumda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaları OxLDL partiküllerinin artışı ile paraleldir (92).

### 2.3.1 LDL'NİN OKSİDASYONU

Lipoproteinlerin modifikasyonunun AS patogenezinde önemli bir rol oynadığı, özellikle aterosklerotik lezyon gelişimini hızlandırdığı, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indüklediği, vazodilatasyonu azalttığı ve endotelial hücrelerde toksisiteye neden olduğu bildirilmektedir (93). LDL'nin oksidasyonu monositler, makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde olabilmektedir (94). OxLDL, normal arter duvarında bulunmayıp sadece makrofajlarda aterosklerotik lezyonlarda bulunmaktadır (95). Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksitlerin artması, LDL'nin oksidasyonunu artırmaktadır (96).

LDL'nin oksidasyonu arteriyel intimanın ekstraselüler matriksinde meydana gelmektedir. Daha sonra makrofajlarda LDL için özel olarak bulunan "scavenger reseptörleri" aracılığıyla hücre içine alınırlar (97). Doğal LDL'ler makrofajlara genellikle bağlanamazken, özellikle Ox-LDL makrofaj hücreleri içine bu reseptörlerle alınarak köpük hücrelerini oluştururlar (98). Ayrıca modifiye LDL'ler makrofajlara doğal LDL'lerden 8-10 kat daha hızlı alınabilmektedir (99). LDL'nin yapısında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu MDA gibi reaktif ürünleri oluşturmaktadır. Bu ürünler daha sonra proteinlerin lizin kalıntılarıyla etkileşmektedir (100).

Günümüzde LDL oksidasyonu ve AS arasındaki ilişki, ilk olarak endotel hücrelerde OxLDL aracılı hasar ispatlandığı zaman ortaya çıkmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda karotis ve koroner arterlerden alınan aterosklerotik plak örneklerinde OxLDL'nin varlığı dikkat çekmiştir. Aterosklerotik lezyonlarda OxLDL'nin miktarı ile plazma OxLDL arasında da korelasyon olduğu bildirilmiştir (101). Aterosklerotik plaklardan izole edilen LDL'nin yapı ve biyolojik özellikleri açısından doğal LDL'den farklı olduğu, fakat modifiye olmuş OxLDL'ye benzediği ve aterosklerotik plaklarda OxLDL'nin biriktiği gösterilmiştir (85,92,102).

Lipid peroksidasyonu, LDL'nin kimyasal ajan olmaksızın hücre kültürü ile veya  $Cu^{+2}$  iyonlarıyla belli bir süre okside olması sonucu invitro olarak gözlenebilir (87,103). İnvitro olarak oluşturulan bu oksidasyon LDL'nin oksidatif strese yatkınlığının indirekt göstergesidir.

LDL'nin oksidasyonu üç safhada gerçekleşir (104):

- 1) Antioksidanların miktarının azaldığı lag fazı,
- 2) Hızlı lipid peroksidasyonunun olduğu progresyon (ilerleme) fazı ve
- 3) Hexanal, 4-hidroksinonenal ve MDA gibi aldehitik ürünlerin olduğu dekompozisyon fazı.

Oksidatif olaylar sonucunda, modifiye LDL partikülleri kemotaktik, sitotoksik ve immunojenik özellik gösterirler (105). Pek çok araştırmacıya göre lipid peroksidasyonunun son ürünü olarak oluşan MDA veya 4-hidroksinonenal bağlanmış LDL partikülleri antijenik özelliğe sahiptir. Bu bileşikler LDL'ye bağlanır ve spesifik antikör oluşumuna sebep olan epitoplara oluştururlar (106). Ayrıca okside fosfolipidler de otoantikörler için epitop özelliği oluştururlar (107). OxLDL çöpçü ve yakalayıcı reseptörler olarak adlandırılan bir takım spesifik reseptörlere bağlanarak hücrel özelliklere aracılık eder.

Birçok OxLDL reseptörü tanımlanmıştır, bunlardan büyük arterlerin endotel hücrelerinde bulunan major reseptör olarak bilinen LOX-1 (lektin benzeri OxLDL reseptörü-1) aortik, karotid, torasik ve koroner arter ve venlerde sentezlenmektedir. HT, DM ve AS gibi damar durumunu etkileyen patolojik durumlarda sentezi artmaktadır. Yine yapılan bazı çalışmalar bu reseptörlerin makrofajlarda, düz kas hücrelerinde, fibroblastlarda ve plateletlerde ifade edildiğini göstermektedir.

OxLDL aterojenik olaya altı mekanizma ile katılır (85):

- 1) OxLDL'nin kontrolsüz içeri alınması makrofajları köpük hücrelerine dönüştürür. Onların vasküler endotel altında birikimi AS'nin birinci basamağıdır (85,87).
- 2) OxLDL, monositler için düz kas hücreleri ve endotelden salınan faktörler gibi kimyasal kemotaktik bir maddedir. Makrofajların damar intimasına göç etmelerini hızlandırır. Ayrıca OxLDL, makrofajların intimadan plazmaya kaçışını engelleyerek, arter intimasındaki kalış süresini uzatır (105).
- 3) OxLDL, arter duvarındaki hücreler için sitotoksiktir. Hücresel hasar, endotel hasarı oluşturabilir.
- 4) OxLDL, nitrik oksit (NO) aracılığıyla olan vazodilatasyonu NO aktivitesi ve salınımı üzerine inhibitör etki göstererek azaltır (108).
- 5) OxLDL, prostaglandin (PG) I<sub>2</sub> sentezini inhibe eder. Ayrıca aterosklerotik plaktaki lipid peroksidasyon ürünlerinin kan monositleri üzerine kimyasal olarak etki ettiği ve siklooksijenaz aktivasyonuna sahip olduğu gözlenmiştir.
- 6) Minimal modifiye LDL, endotel hücre kültürü ile inkübe edildiği zaman, MCP-1, doku faktörü ve P-selektin aracılığıyla olan monosit-endotel hücresi etkileşiminde artışı da kapsayan bir takım değişiklikler oluşturur (109).

### **2.3.2. LDL OKSİDASYONUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

#### **1. İntrensek Faktörler**

- a) Substratın niteliği: LDL'nin içerdiği yağ asitlerinin içeriği oksidasyonda önemlidir. Örneğin tavşan ve insanlarda yapılan çalışmalarda LDL'nin oleik asit miktarının arttırılmasının oksidasyona duyarlılığı azalttığı gösterilmiştir (110).
- b) LDL'nin antioksidan içeriği: LDL molekülünde bulunan  $\alpha$ -tokoferol,  $\beta$ -karoten, ubiquinol, 10-lycopen ve probukol gibi antioksidanların miktarının fazla olması, oksidasyona olan direncini arttırarak lag fazının uzamasını sağlarlar (85,110).
- c) LDL partikülünün büyüklüğü: Küçük, yoğun LDL partikülleri oksidanlara karşı daha duyarlıdır ve LDL reseptörlerine daha az afinite gösterirler. Bu sebeple daha uzun yarılanma süresine sahiptirler ve koroner arter hastalığı için daha fazla risk taşırlar (102,110).



## 2.Ekstrensek Faktörler

- a) Hücrenel potansiyel aktivitedeki değişiklikler: Hücrelerin süperoksit anyonu salgılama yetenekleri ve makrofajların 15-lipooksijenaz ekspresyonundaki farklılıklar LDL oksidasyonunu etkilemektedir (110).
- b) Plazma ve hücre dışı sıvılardaki bazı metallerin (örn; selenyum, bakır, demir) veya bu metalleri bağlayan proteinlerin konsantrasyonu LDL oksidasyonunu etkilemektedir (110).
- c) Plazma veya hücre dışı sıvıdaki özellikle ürik asit, askorbik asit gibi antioksidanların konsantrasyonu LDL oksidasyonunu etkilemektedir (110).
- d) HDL konsantrasyonu: HDL'nin bilinmeyen bir mekanizma ile lipid peroksidasyonunu azalttığı belirtilmiştir (110).
- e) LDL'nin intimada bulunma süresi: Lipoprotein a, LDL'yi bağlayan glikoproteinler ve matriks proteinlerindeki değişiklikler, LDL veya matriks proteinlerinin non-enzimatik glikozilasyonu bu süreyi etkileyen faktörler arasındadır (110).

### 2.3.3. ASEMPTOMATİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIK İLE OX-LDL İLİŞKİSİ

Kardiyovasküler risk faktörlerinin büyük bir çoğunluğu damar duvarında oksidatif strese yol açmaktadır. İlerlemiş lezyon oluşumundan önce, LDL subendotelyal boşluktan geçerken oksidize olmaktadır ve AS'nin en erken karakteristiklerinden birisi olan endotelyal disfonksiyonun ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalarda OxLDL'nin endotelyal hücrelerde toksisite ve vazokonstriksiyona yol açtığı saptanmıştır. OxLDL düzeyleri, aferez ya da statin kullanımı ile lipid düşürücü tedaviyi takiben ortaya çıkan iyileşme ile korelasyon göstermektedir (106,111). OxLDL ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulamamıştır. OxLDL'nin damar duvarındaki seviyeleri, plazmadaki düzeylerinden 100 kat daha fazladır (106).

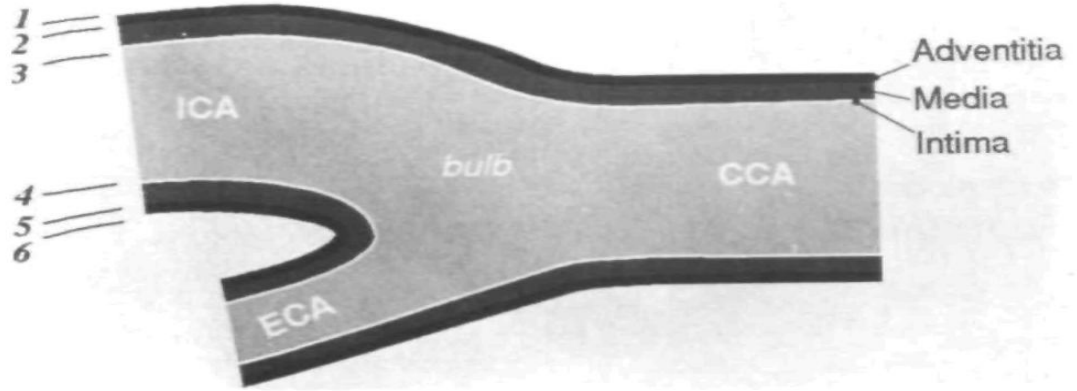
## 2.4 KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI (KİMK)

KVH'nın ilk bulguları genellikle AS'nin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Arteriyal duvar değişiklikleri intima kalınlaşması ile başlar ve klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir. Erken dönemdeki bu intimal kalınlaşma, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezonsans görüntülemenin vermediği bulguları sağlar (112).

İMK ilk kez Pignoli tarafından 1986 yılında B-mod ultrasound ile ölçülmüştür (113). Daha sonraları cerrahi olarak çıkartılan aortadaki İMK ölçümlerine çok yakın olduğu gösterilmiştir (114). 1990'lı yıllarda rahat ölçülmesinden dolayı İMK için karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda KİMK, AS'yi belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (98,99).

Arterler, en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar (115) (Bkz. Şekil 3). Tunika intima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur ve aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. İntimadan internal elastik membran ile ayrılan orta tabakaya tunika media adı verilir ve kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Tunika media tabakası adventisya tabakasından eksternal elastik membran ile ayrılır. Adventisya tabakası en dış tabaka olup vaza vazorumlar, sinir uçları, yoğun kollejen ve elastik lifler içermektedir. İMK intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (115).

Ultrason ile İMK ölçüldüğünde intima ile media tabakaları birbirinden ayrılamaz (116). İMK'nın artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucu olmaktadır. İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan AS, medianın kalınlaşmasından ise genellikle HT'a bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır (116,117).



**Şekil 3.** Karotid bifurkasyonun şematik gösterimi:

1. Periadventisya ve adventisya yüzü, 2. Yakın duvar adventisya- media yüzü,
3. Yakın duvar intima-lümen yüzü, 4. Uzak duvar lümen-intima yüzü, 5. Uzak duvar media-adventisya yüzü, 6. Uzak duvar adventisya-periadventisya yüzü.

İMK 2-3 ve 4-5 arasındaki mesafedir. (CCA: Arteria karotis komminis Bulb: Bulbus İCA: Arteria karotis interna ECA: Arteria karotis eksterna) (118).

AS sistemik bir hastalıktır ve çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme gösterir. Orta ve ileri yaşlarda klinik olarak MI veya inme şeklinde karşımıza çıkar (119). Çocukluk ve adölesan döneminde risk faktörlerinin bulunması bu gidişatı hızlandırır. Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilmesi, risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Gösterilebilecek bu erken değişiklikler; İMK'nın artması ve arterlerin vazodilatör fonksiyonlarının bozulmasıdır (120).

İntima media kalınlığı mekanik stresin değişkenliğine bağlı olarak yerel farklılıklar gösterebilir (121). Kan akımının oluşturduğu mekanik stresin fazla olduğu bölgelerde, düz kas hücreleri uyarılarak bu bölgeyi kalınlaştıran proteoglikanları üretirler; bu bölgelerde bebeklikten itibaren tek tük makrofajlar da belirmeye başlar. Dikkat edilmesi gereken, kan akımına uyum nedeniyle oluşan bu kalınlaşmanın, damar lümenini kesinlikle daraltmadığıdır. Ancak ilginç olarak bu bölgeler AS'ye yüksek derecede yatkınlık gösteren kesimlerdir (122). Sol koroner

arterin, karotis arterinin ve abdominal aortanın distal kesimlerindeki çatallanma yerleri en tipik örneklerdir (123). Bazı damarlar AS'ye daha eğilimli iken, AS'nin lokal veya tek bir alana kısıtlı kalması oldukça nadirdir.

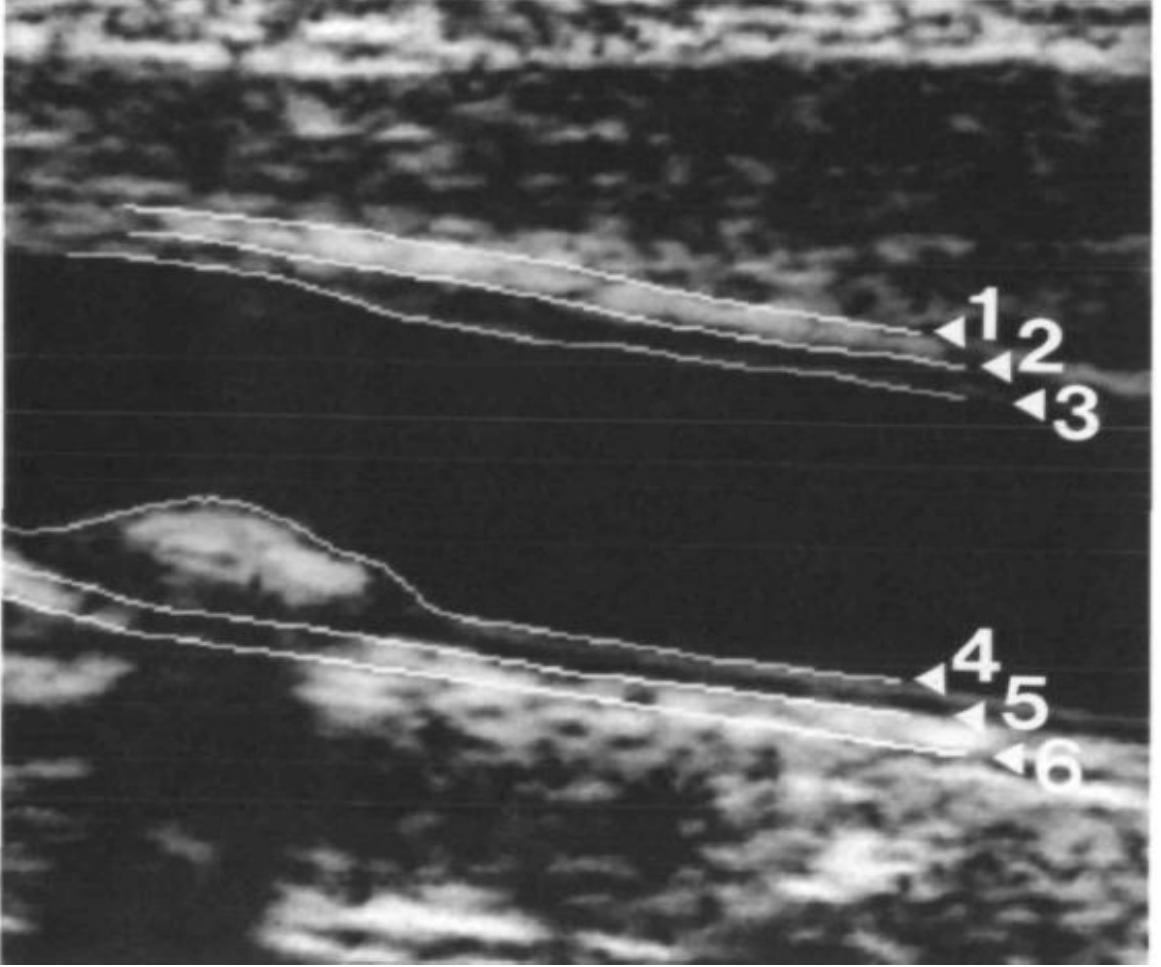
İMK ölçümüyle, ilgi duyulan vasküler bölgenin uzağındaki bir bölgeden ölçüm yapılarak, o vasküler bölgeye ait bilgi verilebilmektedir. Bu yöntem ile en sık karotid arter hastalığı ve KAH arasındaki ilişki incelenmiştir (124).

B-mod ultrasonografi noninvaziv olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle AS'nin değerlendirilmesi açısından etkin bir yöntemdir. B-mod ultrasonografi sayesinde vücuttaki değişik bölgelerden damar duvarının çeşitli katmanları görüntülenebilir. İntima ve media tabakalarının toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotid arterler; yüzeysel yerleşimli olmaları, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle bu amaçla en sık kullanılan damarlardır (125). Karotid arterlerin 2 boyutlu ultrasonografi yardımıyla görüntülenmesiyle ön duvar (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan) incelenebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, zayıf ve yüksek katmanlar ayırt edilebilir (125). Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş bölgesine denk gelmektedir ve 'gain' ayarlarına bağımlı değildir. Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) ultrasonografi sisteminin 'gain' ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. İMK'nin ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine "öncül sınır yöntemi" denilmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media-adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda İMK'nin ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az uyumlu olduğundan daha az sıklıkta ölçülmektedir. Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya-media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakalarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır (108). Şekil 4'te anormal bir karotid arter ultrason görüntüsü mevcuttur (118).

Bir çok çalışmada karotid arterin İMK ölçümünde değişik ölçüm metodları kullanılmıştır. Çoğu çalışmada arka (uzak) duvarın İMK'sı kullanılmış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda ön (yakın) duvarda ölçümlere katılmış ve ikisinin ortalaması alınmıştır (126,127). Ön (yakın) duvar İMK ölçümleri histolojik kalınlık ile %80 oranında örtüşmektedir. Yapılan üç çalışmanın toplu incelemesinde (n=1947) ön (yakın) ve arka (uzak) duvar İMK ölçümleri arasında 0,02 mm farklılık bulunmuştur (127-129). Ön (yakın) duvarın İMK ölçümleri 'gain' bağımlıdır, fakat ultrasonografi sistem ayarları standardize edildiğinde hata payı düşmektedir. İMK ile ilgili çalışmaların çoğunda arteria karotis kōmmūnis (CCA) kullanılmıştır. İnternal karotis arter ( İCA ) ve karotis bulbusu daha seyrek olarak kullanılmıştır (126,130). CCA distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arka duvarlarının paralel seyri bozulduğu bölge olarak alınmaktadır. İCA başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. Daha derinde yer alması ve tortüöz olması nedeniyle CCA'ya göre İCA'nın incelenmesi daha zordur. Yalnız CCA'nın aterosklerotik lezyonları, İCA'ya göre daha geç dönemde ortaya çıkar. Bu yüzden İCA'nın da ölçümlerinin yapılması önemlidir (131). Genel olarak kabul gören konsept; sağ ve sol CCA, İCA, Karotid bifurkasyo bölgelerinden herbirinden ön (yakın) ve arka (uzak) duvardan toplam 12 yerden İMK ölçümü yapılmasıdır (132). Koroner arter AS'sini gösterebilme değeri, tek bir bölgeden yapılan ölçümlere göre bu 12 farklı bölgeden yapılan ölçümlerde daha fazla bulunmuştur (133).

KİMK ölçümü kalp ritminden etkilenmediğinden, ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir. İMK ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar, İMK'nın ise en geniş olduğu an yapılmalıdır. Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm arasındadır. İMK yaşla ilişkilidir, yıllık 0.01-0.02 mm artış gösterir (134). Bu nedenle, yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala olmasa da, genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal diyebilme için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır. KİMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (120,134,135). Aparcı ve arkadaşlarının çalışmasında KİMK değerlerinde bireysel farklılıkların daha genç yaşta başladığı bulunmuş ve yaşanan coğrafi bölgeden kaynaklanan kültürel, yaşam

tarzı, beslenme farklılıklarının bu KİMK değerlerindeki farkın sebebi olabileceği ileri sürülmüştür (136).



**Şekil 4.** Uzak duvarda lümeneye doğru fokal protrüzyonu olan karotid arter (118).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. HASTA SEÇİMİ

Cumhuriyet Üniversitesi Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan olur alınan çalışmamız, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) merkezi tarafından T402 nolu proje olarak desteklendi.

Mart-Nisan 2009 döneminde Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Aile Hekimliği polikliniklerine başvuran 75 AAA'lı hasta telefonla aranarak kontrole çağrıldı. Yedi hasta ulaşım zorlukları nedeniyle kontrole gelmedi.

Kontrole gelen 68 hastaya gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Ardından klinik semptom ve bulgularını sorgulayan, çalışma için önemli olan dışlama kriterlerini de içeren bir anket formu dolduruldu. Bu anket formu ile AAA'ya ait belirtiler, semptomların başlangıç tarihi, tanının konulma tarihi, aldığı tedavi, aile öyküsü, atakların özellikleri, AAA'ya eşlik edebilen hastalıkların varlığı, özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri sorgulandı. Ayrıntılı sigara anamnezleri alındı. Hastaların fizik muayeneleri öncesi, oturur pozisyonda iken, en az 5 dakika dinlendikten sonra, her iki brakial arterden, standart Erka marka kol sfigmomanometresi kullanılarak kan basıncı ölçümleri yapıldı ve yüksek olan değer ölçümler için kullanıldı. Boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlığı ölçümü, hastalar muayene için soyundukları zaman, kalibrasyonu yapılmış hastane tartısı ile yapıldı. Boy ölçümleri hasta ayakta durmaktayken, ayakkabısız olarak yapıldı. Vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) beden kitle indeksleri (BMI) hesaplandı.

Hastane dosya kayıtlarından mutasyon sonuçları öğrenildi.

Klinik olarak gösterilmiş KAH ve serebrovasküler hastalığı olan hastalar, kronik böbrek hastalığı ya da serum kreatin düzeyi  $>1.4$  mg/dl olan hastalar, diyabeti olanlar, lipid düşürücü ajan kullananlar ya da dislipidemisi olanlar, hipertansiyonu olan hastalar, MI geçirenler, anjina pectoris öyküsü olan hastalar, metabolik sendrom hastaları, postmenapozal hastalar ve aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Bir hasta menapoz nedeniyle, 4 hasta diyabet nedeniyle, 6 hasta

hipertansiyon nedeniyle, 1 hasta metabolik sendrom ve ailede prematür kalp hastalığı öyküsü nedeniyle, 5 hasta amiloidoz nedeniyle, 1 hasta infertilite nedeniyle kullandığı ilaçlardan dolayı çalışma dışı bırakıldı. Bir hasta opere rektum kanseri ve ankilozan spondilitten dolayı salozopyrin kullanması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Üç hasta 20 yaş altı olması nedeniyle çalışma bırakıldı. Bir hasta polikistik over sendromu ve ankilozan spondilit nedeniyle ilaç kullanımından dolayı çalışma dışı bırakıldı. Bir hasta semptom başlangıç yaşı geç olması ve hafif mental retardasyonu olması nedeniyle sağlıklı bilgi elde edilememesinden dolayı çalışmadan çıkarıldı. Kalan 44 hasta çalışmaya alındı.

Kontrol grubu; yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı olarak herhangi bir sağlık problemi olmayan gönüllü hastane personelinden oluşturuldu.

### **3.2. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINIŞI VE HAZIRLANIŞI**

Çalışmaya katılacak bireylerden 10-12 saatlik açlık sonrası sabah periferik venlerden 5 ml kan jelli vakumlu tüplere alındı. Alınan kan örneklerinden hemogram, sedimentasyon, fibrinojen, biyokimyasal testler (AKŞ, Lipit profili, Kreatinin, Karaciğer fonksiyon testleri), CRP ilgili laboratuvarlarda çalışıldı. Alınan kanın bir kısmı santrifüj edildikten sonra serum, kapaklı 1.5 ml'lik ependorf tüplerine kondu ve -80 C'lik derin dondurucuda saklandı. Ayrıca Hasta ve kontrol grubu seçimi tamamlandıktan sonra -80 C'lik dondurucudaki kanlardan OxLDL çalışıldı.

### **3.3. HEMOGRAM DEĞERLERİNİN ÖLÇÜMÜ**

Hemogram değerleri; LYSE SIII DIFF solusyonu kullanılarak, Coulter Gen-S system kan sayım cihazında çalışıldı.

Sedimentasyon değerleri; Becton Dickinson Sedisystem cihazında eritrositlerin çökme hızı değerlendirilerek çalışıldı.

Fibrinojen değerleri; IL-ACL Top koagülasyon cihazı ile fotometrik yöntem ile çalışıldı.



### 3.4. BİYOKİMYASAL PARAMETERELERİN ÖLÇÜMÜ

Tüm biyokimyasal parametreler Synchron LX20 otoanalizatöründe Synchron System kitlerle çalışıldı (AKŞ, Creatin, lipid düzeyleri, Karaciğer fonksiyon testleri).

AKŞ ölçümleri; Synchron System AKŞ kiti (USA) kullanılarak, Synchron LX20 otoanalizatöründe, O<sub>2</sub> Depletion yöntemiyle çalışıldı.

Trigliserid ölçümleri; Synchron System Trigliserid kiti (USA) kullanılarak, Synchron LX20 otoanalizatöründe, enzymatic / GPO-Trinder yöntemiyle çalışıldı.

Total kolesterol ölçümleri; Synchron System Kolesterol kiti (USA) kullanılarak, Synchron LX20 otoanalizatöründe, enzymatic yöntemle çalışıldı.

HDL kolesterol ölçümleri; Synchron System HDL Kolesterol kiti (USA) kullanılarak, Synchron LX20 otoanalizatöründe homogeneous calorimetrik yöntem ile çalışıldı.

LDL kolesterol ölçümleri; Friedwold formülü ile  $[LDL = \text{total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)]$  hesaplandı. Tüm parametreler mg/dl olarak ifade edildi.

Creatin ölçümlerinde clarometric yöntem kullanıldı.

ALT, AST ölçümlerinde Henry yöntemi, GGT ölçümünde Szasz yöntemi kullanıldı.

### 3.5. CRP ÖLÇÜMÜ

CRP testleri; Beckman-Coulter (USA) kitleri ve Immage 800 immunochemistry system tam otomatik cihazlarında, nephelometric yöntemle çalışıldı.

### 3.6. OxLDL ÖLÇÜMÜ

OxLDL, Triturus (Spain) cihazı ve Immun Diagnostik (Belgium) marka ticari kitleri ile sandwich elisa yöntemi kullanılarak ölçüldü.

### 3.7. KİMK ÖLÇÜMÜ

Her bir olgunun KİMK ölçümü ultrason yardımıyla supin pozisyonda yapıldı. Ana karotis arterler, bulbuslar, internal ve eksternal karotis arterler plak yönünden ultrasonografik olarak TOSHİBA marka, 7.5 MHz yüksek rezolüsyonlu prob ile sağlı sollu tarandı. Ölçümler; sağ ve sol ana karotis arterlerden, bulbuslardan ve internal karotis arterlerden uzak (arka duvardan) yapıldı. Transvers taramada karotid bifurkasyon bulduktan sonra transduser 90° çevrilip ön (yakın) ve arka (uzak) duvarların görüldüğü longitudinal görüntüler alındı. KİMK ölçümleri bifurkasyonun yaklaşık 1.5 cm distalinde arka duvarda en kalın görüldüğü yerden yapıldı. Lümen-intima ile media-adventisya arasındaki mesafe İMK olarak kabul edildi. Her bir ölçüm ayrı ayrı kaydedildi. USG ile ölçümler hata payını ortadan kaldırmak için aynı kişi tarafından yapıldı.

### 3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın verileri SPSS (ver:15.0) programına yüklendikten sonra, verilerin değerlendirilmesi için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Ki-kare testi ve Korelasyon analizi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi olarak 0.05 alınmıştır.  $P<0,05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 44 AAA'lı hastanın yaşları 20-47 arasında, 44 sağlıklı kontrol grubundakilerin yaşları 20-48 yaşları arasında değişmekteydi. Hasta grubundaki bireylerin 19'u erkek (%43.2), 25'i (%56.8) kadındı. Benzer şekilde kontrol grubundaki bireylerin 19'u (%43.2) erkek, 25'i (%56.8) kadındı.

Hasta grubundaki 44 kişinin yaş ortalamaları  $33.45 \pm 7.50$  yıl ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamaları  $33.48 \pm 6.96$  yıl olarak saptandı. Yaş yönünden gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsizdi ( $p>0.05$ ). Hasta grubunda ortalama BMI değerleri;  $25.86 \pm 4.38$  kg/m<sup>2</sup> iken kontrol grubunda bu değer  $24.02 \pm 3.30$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. Her iki grubun BMI'sı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ). Bel ve kalça çevresi her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi ( $p<0.05$ ). Sistolik ve diyastolik kan basınçları değerlendirildiğinde, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ( $p>0.05$ ) (Bkz. Tablo 5).

**Tablo 5.** Çalışmaya alınan grupların genel özellikleri.

Genel Özellikleri	Kontrol		Vaka		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yaş	33.48	6.96	33.45	7.50	0.98
Kilo	67.57	11.37	72.05	12.89	0.88
Boy	167.50	7.57	167.07	11.02	0.83
BMI	24.02	3.30	25.86	4.38	0.03
Kalça Çevresi	98.80	8.77	105.00	9.34	0.00
Bel Çevresi	89.00	10.68	94.39	12.47	0.03
Sistolik Kan Basıncı	111.02	10.43	113.07	12.26	0.40
Diyastolik Kan Basıncı	70.00	8.35	72.27	9.37	0.23

Çalışmaya alınan gruplarda DM, HT, KH, geçirilmiş MI öyküsü ve menapoz öyküsü bulunmamaktaydı. Ailede kalp hastalığı öyküsü hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla saptansa da, fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ).

Hasta grubunda 1 kişi anemnezinde anjınadan bahsetmesine rağmen yapılan muayenesinde klinik olarak herhangi bir bulgu saptanamadı. İki grup arasında sigara içiciliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Bkz. Tablo 6).

**Tablo 6.** AS risk faktörleri.

Risk Faktörleri	Kontrol		Vaka	
	n	%	n	%
<b>CİNSİYET</b>				
Bayan	25	56.8	25	56.8
Bay	19	43.2	19	43.2
<b>DİABETES MELLİTUS</b>				
Yok	44	100	44	100
<b>HİPERTANSİYON</b>				
Yok	44	100	44	100
<b>GESTASYONEL HİPERTANSİYON</b>				
Var	-	-	1	2.3
<b>KALP HASTALIĞI</b>				
Yok	44	100	44	100
<b>ANGİNA</b>				
Var	-	-	1	2.3
<b>MİYOKARD ENFARKTÜSÜ</b>				
Yok	44	100	44	100
<b>AİLEDE KALP HASTALIĞI ÖYKÜSÜ</b>				
Var	1	2.3	6	13.6
<b>MENAPOZ</b>				
Yok	44	100	44	100
<b>SİGARA</b>				
İçmemiş	18	40.9	26	59.1
Halen İçiyor	18	40.9	14	31.8
Bırakmış	8	18.2	4	9.1

Hastalarda gözlenen AAA semptom ve bulguları değerlendirildiğinde; hasta grupta karın ağrısı 41 (%93.2) hastada, göğüs ağrısı 34 (%77.3), artralji öyküsü 35 (%79.5), artrit öyküsü 23 (%52.3), erizipel benzeri lezyon öyküsü 6 (%13.6) ve HSP öyküsü 1 (%2.3) hastada saptandı. Artrit hastaların %44.2'sinde yok iken, %25.6'sında akut ataklarla birlikte ve %30.2'sinde ataklar arası dönemde gözlenmekteydi. Hasta grupta PAN öyküsüne rastlanmadı. İki (%4.5) hastada sekonder infertilite öyküsü pozitif. Hastaların son altı ay içerisinde %77.3'ünde göğüs ağrısı, %52.3'ünde artralji, %13.6'sında artrit ve %2.3'ünde erizipel benzeri lezyonun şikayetleri mevcuttu (Bkz. Tablo 7).

**Tablo 7.** Hastalarda gözlenen AAA semptom ve bulguları.

<b>Semptom ve Bulgular</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Karın Ağrısı	41	93.2
Göğüs Ağrısı	34	77.3
Son 6 Ayda Göğüs Ağrısı	23	52.3
Artralji	35	79.5
Son 6 Ayda Artralji	23	52.3
Artrit	23	52.3
Son 6 Ayda Artrit	6	13.6
Erizipel Benzeri Lezyon	6	13.6
Son 6 Ayda Erizipel Benzeri Lezyon	1	2.3
Poliarteritis Nodosa	-	-
Son 6 Ayda Poliarteritis Nodosa	-	-
Henoch Schönlein Purpurası	1	2.3
Son 6 Ayda Henoch Schönlein Purpurası	-	-

Ortalama olarak karın ağrısı başlangıç süresi  $15.69 \pm 10.52$  yıl idi. Bu süre ortalama olarak göğüs ağrısı için  $9.74 \pm 11.72$ , artralji için  $11.92 \pm 11.55$  ve artrit için  $9.16 \pm 11.83$  yıl idi (Bkz. Tablo 8).

**Tablo 8.** Semptomların başlangıç süresi (yıl).

Semptomlar	Ortalama	SS
Karın Ağrısı Süre	15.69	10.52
Göğüs Ağrısı Süre	9.74	11.72
Artralji Süre	11.92	11.55
Artrit Süre	9.16	11.83

Şikayetlerin başlangıcı ortalama  $20.49 \pm 9.18$  yıl iken tanı konduktan sonra geçen süre  $5.81 \pm 6.85$  yıl idi (Bkz. Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastalardaki AAA'nın bazı özellikleri.

Semptomlar	Ortalama	SS
Şikayetlerin Başlama Tarihi (yıl)	20.49	9.18
Tanı Konalı Geçen Süre (yıl)	5.81	6.85
Kolşisin Kullanma Süresi (yıl)	5.28	6.38
Ailede AAA'lı Hasta Sayısı	3.37	4.56

Atakların sıklığı hastaların %65.1'inde ayda birden az iken, %16.3 hastada ayda 1-2 kez, %18.6 hastada 2'den fazla sayıdaydı. Ataklar sırasında yatağa yatış %88.4 hastada mevcuttu. Ataklar arasında ayakta durunca ya da egzersiz sonrası baldır/bacak ağrısı %81.4 hastada gözlenmekte idi (Bkz. Tablo 10). Atak süresi ortalama  $2.70 \pm 0.89$  gündü.

**Tablo 10.** AAA'lı hastalarda atakların özellikleri.

Atak Özellikleri		n	%
Ayda Atak Sıklığı	1'den az	28	65.1
	1-2	7	16.3
	2'den fazla	8	18.6
Ataklar Sırasında Yatağa Yatış	yok	5	11.6
	var	38	88.4
Ataklar Arasında Ayakta Durunca Yada Egzersiz Sonrası Baldır/Bacak Ağrısı	yok	8	18.6
	var	35	81.4
Artrit Zamanı	uzamış ataklar arasında	13	30.2
	akut ataklarla beraber	11	25.6
	hiç yok	19	44.2
Sadece Ateşli Ataklar	yok	24	55.8
	var	19	44.2

Hastaların %58.1'inde heterozigot M694V, %7'sinde homozigot M694V, %30.2'sinde heterozigot M680I, %7'sinde homozigot M680I, %16.3'ünde heterozigot V726A ve %11.6'sında heterozigot E148Q mutasyonları mevcuttu. Hasta grubumuzda M694I mutasyonuna rastlanamadı. Hastaların %11.6'sında diğer nadir mutasyonlardan heterozigot A744S, heterozigot R761H, heterozigot P369S mevcuttu. Yapılan gen analizi tekniğine göre bir hastada hiç mutasyon saptanamadı. Muhtemelen hastanemizde genetik analizi yapılmayan nadir mutasyonlardan birine sahipti (Bkz. Tablo 11).

**Tablo 11.** AAA'lı hastaların mutasyon analizleri.

Mutasyonlar		N	%
M694V	heterozigot	8	18.6
	homozigot	5	11.6
M694I	yok	44	100.0
	var	-	-
M680I	heterozigot	2	4.7
	homozigot	3	7.0
V726A	heterozigot	1	2.3
	homozigot	-	-
E148Q	heterozigot	2	4.7
	homozigot	-	-
P369S	heterozigot	2	4.7
	homozigot	-	-
A744S	heterozigot	1	2.3
	homozigot	-	-
M694V – V726A	2 farklı heterozigot	3	7.0
M694V – M680I (G/C)	2 farklı heterozigot	7	16.3
M694V – R761H	2 farklı heterozigot	1	2.3
M694V – E148Q	2 farklı heterozigot	4	9.3
M680I (G/C) – V726A	2 farklı heterozigot	2	4.7
M680I (G/C) – R761H	2 farklı heterozigot	1	2.3
Bir alelde M680I, iki alelde V726A		1	2.3



Hastaların %90.90'ı kolşisin tedavisi almakta idi. Hastaların %9.09'u hiç tedavi almıyor iken, %36.36'sı 1 mg/gün, %43.18'i 1.5 mg/gün ve %2.27'si 2 mg/gün dozunda kolşisin kullanmakta idi. Dört (%9.09) hasta ise ilaçlarını düzenli kullanmamaktaydı (Bkz. Tablo 12). Kolşisin kullanma süresi ortalama  $5.28 \pm 6.38$  yıl idi.

**Tablo 12.** AAA'lı hastaların kolşisin kullanımı.

<b>Kolşisin Kullanımı</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Kolşisin	almıyor	4	9.09
	alıyor	40	90.90
Kolşisin Dozu	hiç almıyor	4	9.09
	1mg/gün	16	36.36
	1.5mg/gün	19	43.18
	2mg/gün	1	2.27
	düzensiz alıyor	4	9.09

Hasta ve kontrol grubu arasında beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit, ESR, CRP ve fibrinojen düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. MCV hasta grubunda  $82.47 \pm 6.67$  iken, kontrol grubunda  $87.58 \pm 4.42$  idi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p= 0$ ). Trombosit sayısı hasta grubunda  $263.02 \pm 68.21$ , kontrol grubunda  $237.82 \pm 45.01$  idi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p= 0.044$ ) (Bkz. Tablo 13).

AKŞ düzeyleri hasta grubunda  $91.82 \pm 8.10$  iken, kontrol grubunda  $90.02 \pm 10.60$  idi. TG düzeyleri hasta grubunda  $104.68 \pm 71.63$  iken, kontrol grubunda  $104.39 \pm 65.82$  idi. HDL kolesterol düzeyleri hasta grubunda  $38.89 \pm 9.33$  iken, sağlıklı kontrollerde  $41.43 \pm 10.87$  idi. Gruplar arasındaki AKŞ, TG ve HDL düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ( $p>0.05$ ). Total kolesterol düzeyleri ve LDL kolesterol düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (sırasıyla  $p= 0.002$ ,  $p= 0.000$ ). Böbrek fonksiyon testleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. ALT ve GGT değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken ( $p>0.05$ ), AST değeri hasta grubunda  $24.70 \pm 10.30$  ve kontrol grubunda  $20.36 \pm 5.65$  olup fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p= 0.016$ ) (Bkz. Tablo 13).

Ultrason ile yapılan ölçümlerden elde edilen sonuçlara göre; sağ KİMK hasta grubunda ortalama  $0.52 \pm 0.11$  kontrol grubunda  $0.53 \pm 0.06$  iken, sol KİMK hasta grubunda  $0.53 \pm 0.11$  kontrol grubunda  $0.53 \pm 0.06$  idi ve bu değerler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemsizdi. CCA, İCA ve bulb'ın toplam İMK'sı değerlendirildi ve hasta grubunda  $0.52 \pm 0.10$  iken kontrol grubunda  $0.53 \pm 0.06$  ölçüldü. Bu fark da istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ) (Bkz. Tablo 13).

Ölçülen OxLDL düzeyi hasta grubunda 15.3 ile 2050 arasında değişmekteydi Ortalama  $337.48 \pm 438.56$ 'ydı. Kontrol grubunda  $156.19 \pm 383.24$  idi. İki grup kıyaslandığında  $p = 0.044$  olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ) (Bkz. Tablo 13).

**Tablo 13.** Çalışmaya alınan grupların laboratuvar değerleri.

Genel Özellikleri	Kontrol		Vaka		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Beyaz Küre Sayısı	6702.27	1294.98	6906.82	1823.67	0.546
Hemoglobin	14.60	1.50	14.00	1.82	0.092
Hematokrit	42.93	3.96	41.75	4.84	0.216
MCV	87.58	4.42	82.47	6.67	0.000
Trombosit	237.82	45.01	263.02	68.21	0.044
ESR	7.84	5.35	10.45	8.75	0.097
CRP	3.10	3.51	6.71	13.19	0.084
Fibrinojen	276.3	39.11	253.66	77.73	0.088
AKŞ	90.02	10.60	91.82	8.10	0.375
Trigliserit	104.39	65.82	104.68	71.63	0.984
Total Kolesterol	181.05	36.79	157.07	34.18	0.002
HDL	41.43	10.87	38.89	9.33	0.242
LDL	126.25	34.05	100.48	30.13	0.000
Kreatin	0.81	0.14	0.79	0.15	0.411
ALT	21.27	11.42	27.52	21.29	0.090
AST	20.36	5.65	24.70	10.30	0.016
GGT	20.48	14.06	17.11	8.28	0.175
Sağ İMK	0.53	0.06	0.52	0.11	0.626
Sol İMK	0.53	0.06	0.53	0.11	0.808
OxLDL	156.19	383.24	337.48	438.56	0.044

OxLDL değeri ile yaş, kilo, boy, BMI, kalça çevresi, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamadı (Bkz. Tablo 14).

**Tablo 14.** OxLDL değerinin korelasyonu.

	<b>OxLDL</b>					
	<b>Kontrol grubu</b>		<b>Vaka grubu</b>		<b>Toplam</b>	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0.226	0.140	-0.11	0.503	0.048	0.663
Kilo	0.245	0.109	0.038	0.810	0.163	0.135
Boy	0.213	0.164	0.064	0.688	0.109	0.316
BMI	0.147	0.340	0.003	0.986	0.108	0.321
Kalça Çevresi	0.151	0.327	-0.06	0.710	0.104	0.340
Bel Çevresi	0.093	0.549	0.101	0.525	0.139	0.202
Sistolik Kan Basıncı	0.174	0.258	0.097	0.541	0.147	0.177
Diastolik Kan Basıncı	0.247	0.106	-0.02	0.904	0.123	0.260

OxLDL'nin laboratuvar parametreleri ile korelasyonu sonucunda, kontrol grubunda AKŞ ile OxLDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r= 0.237$ ,  $p=0.028$ ) (Bkz. Tablo 15).

**Tablo 15.** OxLDL değerinin laboratuvar parametreleri ile korelasyonu.

	<b>OxLDL</b>					
	<b>Kontrol grubu</b>		<b>Vaka grubu</b>		<b>Toplam</b>	
	<b>R</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Beyaz Küre Sayısı	-0.069	0.657	0.227	0.147	0.128	0.241
Hemoglobin	0.149	0.335	0.086	0.588	0.072	0.509
Hematokrit	0.164	0.288	0.061	0.701	0.077	0.479
MCV	-0.139	0.367	-0.002	0.988	-0.137	0.207
Trombosit	-0.341	0.023	-0.103	0.515	-0.128	0.242
ESR	0.055	0.724	-0.016	0.921	0.045	0.684
CRP	0.012	0.938	0.071	0.656	0.094	0.391
Fibrinojen	-0.079	0.611	-0.062	0.696	-0.104	0.342
AKŞ	0.315	0.037	0.111	0.483	0.237	0.028
Trigliserit	0.131	0.397	-0.109	0.493	-0.002	0.983
Total Kolesterol	0.004	0.982	0.019	0.903	-0.058	0.593
HDL	-0.295	0.052	0.167	0.292	-0.093	0.396
LDL	0.113	0.465	-0.123	0.439	-0.086	0.430
Kreatin	0.168	0.276	-0.031	0.847	0.049	0.654
ALT	0.150	0.331	-0.083	0.600	0.032	0.770
AST	-0.096	0.537	0.006	0.968	0.033	0.762
GGT	-0.004	0.981	-0.058	0.715	-0.054	0.621

OxLDL ile İMK değeri arasında istatistiksel olarak bir korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Bkz. Tablo 16).

**Tablo 16.** OxLDL ile İMK değerinin korelasyonu.

	<b>OxLDL</b>					
	<b>Kontrol grubu</b>		<b>Vaka grubu</b>		<b>Toplam</b>	
	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>P</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
İMK	-0.196	0.246	-0.156	0.324	-0.164	0.150

Yaş artışı ile birlikte her iki grupta İMK'da artış saptandı ve bu artış istatistiksel açıdan anlamlı idi. Vaka grubunda ağırlık artışı ile İMK'da artış istatistiksel olarak anlamlı iken, kontrol grubunda bu artış önemsizdi. Boy ile İMK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastlanmadı. Vaka grubunda BMI, bel ve kalça çevresi ile İMK arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda bu ilişki önemsizdi. Sistolik ve diyastolik kan basınçları ile İMK arasında korelasyon saptanmadı (Bkz. Tablo 17).

**Tablo 17.** İMK değerinin demografik özelliklerle korelasyonu.

	İMK					
	Kontrol grubu		Vaka grubu		Toplam	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0.584	0.000	0.581	0.000	0.567	0.000
Kilo	0.068	0.689	0.536	0.000	0.371	0.001
Boy	-0.135	0.426	-0.084	0.586	-0.096	0.392
BMI	0.189	0.262	0.661	0.000	0.506	0.000
Kalça Çevresi	0.172	0.310	0.516	0.000	0.373	0.001
Bel Çevresi	0.279	0.094	0.548	0.000	0.452	0.000
Sistolik Kan Basıncı	0.018	0.917	-0.040	0.796	-0.028	0.802
Diastolik Kan Basıncı	0.024	0.886	0.151	0.329	0.105	0.353

İMK ile laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; vaka grubunda fibrinojen düzeyi ile İMK arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, kontrol grubunda yoktu. AKŞ yüksek saptanan hastalarda İMK değeri de yüksek bulundu ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi. TG düzeylerindeki yükseklik ile İMK arasında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Diğer kolesterol tiplerinde saptanan ilişki anlamlı değildi. ALT ve AST düzeyleri ile İMK arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı (Bkz. Tablo 18).

**Tablo 18.** İMK ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon.

	İMK					
	Kontrol grubu		Vaka grubu		Toplam	
	r	P	r	p	r	p
Beyaz Küre Sayısı	0.115	0.499	0.123	0.426	0.117	0.300
Hemoglobin	0.017	0.919	-0.040	0.794	-0.018	0.875
Hematokrit	0.019	0.910	-0.045	0.771	-0.023	0.841
MCV	0.111	0.511	-0.107	0.487	-0.037	0.743
Trombosit	-0.060	0.725	-0.216	0.159	-0.184	0.100
ESR	0.308	0.068	-0.006	0.970	0.057	0.617
CRP	0.142	0.401	0.012	0.938	0.019	0.868
Fibrinojen	0.144	0.396	0.356	0.018	0.318	0.004
AKŞ	0.163	0.336	0.414	0.005	0.298	0.007
Trigliserit	0.330	0.046	0.533	0.000	0.456	0.000
Total Kolesterol	0.170	0.315	0.250	0.101	0.216	0.053
HDLKolesterol	-0.031	0.854	-0.246	0.108	-0.149	0.184
LDL Kolesterol	-0.005	0.975	0.272	0.074	0.169	0.131
Kreatin	-0.020	0.907	0.267	0.080	0.178	0.111
ALT	0.178	0.292	0.400	0.007	0.343	0.002
AST	0.039	0.820	0.360	0.016	0.275	0.013
GGT	0.191	0.258	0.236	0.124	0.187	0.095

## 5. TARTIŞMA

AAA; yurdumuzda sık gözlenen ve tanısı çoğu zaman güçlkle konulabilen bir hastalıktır. Özen ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı saha çalışmasında Türkiye'de AAA prevalansı 1/1075 olarak bulunmuştur (41). Sivas'ta yapılan bir çalışmada bu oran 1/500 olarak bulunmuştur (55). Taşıyıcılık oranı ise değişik araştırmalarda %15-34 olarak bildirilmiştir. Yani ülkemizde her 5 kişiden birisinde mutant gen taşıyıcılığı söz konusudur (37,50). Hastalık, genetik geçişli olması sebebiyle akraba evliliğinin sık olduğu bölgelerde daha fazladır.

Peru ve arkadaşlarının çocuklar üzerinde yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzerlik gösteren (37) Türk AAA çalışma grubunda hastalığa ait şikayetlerin başlama yaşı  $9.6 \pm 8.6$  ve tanı yaşı  $16.45 \pm 11.6$  yaştı (55). Bizim hastalarımızda şikayetlerin başlangıç yaşı biraz daha geç ( $20.49 \pm 9.18$ ) ve tanı konulana kadar geçen süre ortalama  $5.81 \pm 6.85$  idi. Şikayetlerinin başlangıç yaşının çalışmamızda daha ileri yaşlarda olması ilginçti. Bu farklılığın daha iyi analiz edilebilmesi için daha büyük bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Türk AAA çalışma grubunun verilerine göre karın ağrısı sıklığı %93.7, artrit sıklığı %47.4, göğüs ağrısı sıklığı %31.2 iken (55); Peru ve arkadaşlarının çalışmasında bu oranlar sırasıyla %96.5, %44.4 ve %21.8'di (37). Orta Anadolu şehri olan Sivas'ta Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karın ağrısı %84.2, peritonit bulgusu %90.2, artrit %33, göğüs ağrısı %14.2, raş ve EBL %17.6 sıklıkta gözlenirken (137), çalışmamızda karın ağrısı %93.2, artrit %52.3 ve göğüs ağrısı %77.3 olarak saptandı. Karın ağrısı Türk AAA çalışma grubu verileri ile benzerlik gösterirken, Özdemir ve arkadaşlarının oranlarından daha sık bulundu. Artrit ve göğüs ağrısı hasta popülasyonumuzda daha sık saptandı.

Türkiye'de Yılmaz ve arkadaşlarının 2001'de yaptığı çalışmaya göre en sık 5 AAA mutasyonunun M680I, M694V, V726A, E148Q ve M694I olduğu saptanmıştı. Bunlardan en sık gözlenen mutasyon %51.6 M694V mutasyonuydu (138). M694V mutasyonu özellikle Kuzey Afrika Yahudileri, Türkler, Ermeniler, Araplar'da, M694I mutasyonu Araplar'da, M680I mutasyonu Ermeniler'de, V726A mutasyonu Ermeniler, Dürziler ve Askenazi Yahudileri'nde daha sık saptanmıştır (7,14). Akar ve arkadaşlarının çalışmasında AAA'lı hastaların mutasyon sıklıkları %44 M694V, %12

M680I, %11 V726A, %3 M694I olarak bulunmuştur (139). Balcı ve arkadaşlarının 25 vakalık fenotip 2 AAA'lı hastalarında bu oranlar; %38 M694V, %8 M680I, %4 V726A ve %4 E148Q idi (140). Akdoğan ve arkadaşlarının çalışmasında en sık 3 mutasyon M694V (%53.6), V726A (%14.9) ve M680I (%14.9) saptanmış, 28 vakalık bu çalışmada mutasyonların %32'si homozigot, %46'sı birleşik heterozigot, %7'si heterozigot ve %4'ü M694/M694V-E148Q olarak bulunmuştur (141). Özdemir ve arkadaşlarının 3340 vaka ile yaptığı çalışmada, %53.6 vakada tekli ve/veya kombine mutasyonlar saptanmıştır. Bu mutasyonların %67.68'i heterozigot, %22.04'ü birleşik heterozigot, %0.31'i kompleks allel ve %10.27'si homozigot olarak bulunmuştur. Önceki çalışmalara benzer şekilde %43.12 sıklıkla en sık gözlenen mutasyon M694V olarak saptanmıştır(137). Çalışmamıza katılan hasta popülasyonunda da en sık mutasyon M694V idi. Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında E148Q mutasyonunun varlığının yaşlılarda yüksek romatoid faktör düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (142). Çalışmamıza katılan hastalarda artrit sıklığının diğer çalışmalardan daha yüksek bulunmasının sebebi E148Q mutasyonunun yüksekliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Hasta ve kontrol grupları arasında MCV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup, hasta grubunda daha düşük bulunmuştur. Bu farklılık AAA'da kronik inflamatuvar bir süreç olmasından kaynaklanmaktadır.

AAA'lı hastalarda bazı inflamatuvar mediatörlerde ve akut faz reaktanlarının seviyelerinde artış vardır. Örün ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı çalışmada kolşisin tedavisinin kullanılmasıyla bu sitokinlerin baskılanamadığı gösterilmiştir. Ataksız dönemde, tedavi almayan grupta tedavi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek CRP değerleri saptanmıştır (16). Atak döneminde en belirgin artış CRP'de olmakla birlikte sedimentasyonun, fibrinojenin, beyaz küre sayısının, serum amiloid A proteininin, seruloplazminin, haptoglobülinin ve çeşitli sitokinlerin de arttığı bildirilmiştir (143). Ayrıca bir başka çalışmada ataksız dönem AAA hastalarında ve asemptomatik taşıyıcılarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek CRP değerleri saptanmıştır (69). Bu sonuçlar AAA hastalarında asemptomatik dönemde de subklinik bir inflamasyonun devam ettiğini göstermektedir (16,69).



Literatürde; MI, strok ve ölümü içeren kardiyovasküler olayların riskinde artış ile yüksek CRP düzeyleri arasında süregelen bir ilişki olduğunu gösteren prospektif epidemiyolojik çalışmalar vardır (144-147). Bu çalışmaların sonucuna göre CRP; aterosklerotik yükün büyüklüğünü yansıtıyor olabilir veya alternatif olarak (aktif enfeksiyonu ya da rüptüre meyilli aterosklerotik plakları olan) yüksek riskli aterosklerotik fenotipi tanımlayabilir (148,149). Ancak bazı anjiyografik çalışmaların sonucuna göre; CRP'nin aterosklerotik yükü göstermedeki güvenilirliği sınırlıdır, sadece lüminal ateroskleroza gösterdiği bildirilmiştir (150,151). Khera ve arkadaşlarının çalışmasında subklinik ateroskleroz ve CRP arasındaki ilişki incelenmiş, CRP'nin aterosklerotik sürecin zayıf bir göstergesi olduğu bulunmuştur. Yüksek CRP düzeylerine sahip kişilerde subklinik ateroskleroz prevalansında artış bulunmuş, ancak bu artışın kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olmadığı gösterilmiştir (152). Çalışmamızda CRP değerleri, AAA'lı hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olsada bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Akdoğan ve arkadaşlarının çalışmasında hs-CRP, fibrinojen ve ESR düzeyleri AAA'lı hasta grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (141). Çalışmamızda ESR açısından hastalar ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Fakat AAA'da çalışmamızda bakılmayan (serum amiloid A, IL-1, 6 gibi) çok çeşitli inflamasyon göstergeleri vardır. Özçakar ve arkadaşları; ataksız dönemlerdeki semptomlar üzerine ve subklinik inflamasyona kolşisinin etkilerini değerlendirmiş ve kolşisin kullanımı sonrası laboratuvar testlerinde ve yaşam kalitesinde iyileşme saptamışlardır (153). Çalışmamızdaki laboratuvar testlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmaması, hastaların çoğunun düzenli kolşisin kullanmasından kaynaklanıyor olabilir.

İlginç olarak çalışmamızda AAA hastalarının total ve LDL kolesterol düzeylerinin kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde lipid anormalliği Akdoğan ve arkadaşlarının çalışmasında da saptanmış, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri AAA'lı hasta grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur (141). Uğurlu ve arkadaşlarının çalışmasında total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

sağlıklı kontrollerden düşük iken, TG düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (19). Bu değişikliklerin hastalığa mı bağlı olduğu yoksa antiaterojenik etkisi nedeniyle kolşisin kullanımından sonra mı ortaya çıktığı tartışmalıdır ve prospektif çalışmalara ihtiyaç göstermektedir. Ancak kronik inflamatuvar hastalıklarda benzer lipid anormallikleri saptanmıştır. Bu nedenle devam eden inflamasyonun farklı bir özelliği de olabilir.

Aterosklerotik kalp hastalığı gelişiminde kronik inflamasyonun bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmesine rağmen (154,155), yapılan çalışmalarda AAA ve ateroskleroz arasında çelişkili sonuçlar saptanmıştır.

Literatürde şimdiye kadar AAA'da karotis USG yöntemiyle ateroskleroz araştıran 5 çalışmaya rastlanmıştır (3,19,141,156,157). Plak sıklığında artış çalışmaların hiçbirinde saptanmamıştır. Sarı ve arkadaşlarının çalışmasında karotis duvar kalınlığında artış bulunmamış (3) iken, diğer dört çalışmada duvar kalınlığı artmış bulunmuştur (19,141,156,157). Plak sıklığının artması İMK'ya oranla aterosklerozla daha kuvvetle ilişkilendirildiği için bu çalışmalardaki İMK artışı şüpheyle karşılanabilir hatta belki de inflamasyonla doğrudan ilişkilendirilebilir.

İMK'da artış saptanan Uğurlu ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalaması daha ileri, hastalık süresi daha uzundur. Ancak bu çalışmada DM, HT ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri olan hastalar da çalışmaya katılmıştır (19).

Çalışmamızda İMK'da artış olmamasının nedeni hasta popülasyonunun yaşının küçük olması ve hastalarda diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi aterosklerotik risk faktörlerini bulunmaması etkili olmuş olabilir. Ancak SLE'de benzer çalışmalar yapıldığında aterosklerozun genç ve risk faktörleri açısından zayıf popülasyonda da başladığı görülmüştür (158,159). AAA'daki inflamasyonun ateroskleroza yolaçabileceği varsayımından yola çıkarak, çalışmamızdaki AAA hastalarının hastalık süresinin ortalama 20 yıl olduğu düşünülecek olursak, erken ateroskleroz bulgularının hasta popülasyonumuzda bu süre içerisinde gelişmiş olmasını bekliyorduk. Ancak çalışmamızda ne plak sıklığının da ne de İMK'da artış bulamadık. Son zamanlarda RA'lı hastalarda yoğun antiTNF tedavisi ile KİMK'in azaltılabildiği gösterilmiştir (160). Bu nedenle hasta ve sağlıklı kontrollerde KİMK değerleri açısından fark olmaması popülasyonumuzun büyük çoğunluğunun kolşisin tedavisi altında olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Uğurlu ve arkadaşlarının çalışmasında AAA'lı hastalarda ortalama KİMK değerleri yaş, BMI ve açlık glukoz düzeyleri ile ilişkili iken, sağlıklı kontrollerde yaş ve TG düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır (19). Çalışmamızda da vaka grubunda KİMK değerleri, yaş ve BMI ile ilişkili bulunmuştur.

İsrail'de bir grup AAA hastasında aterosklerotik ve kalp hastalıkları sıklığı araştırılmış ancak kontrollerle karşılaştırıldığında hastalık oranlarının artmadığı gösterilmiştir (24). Yine şimdiye kadar, AAA hastalığında kardiyovasküler hastalıkların artmasına bağlı erken mortalite olduğu bildirilmemiştir. Mevcut bilgilerimiz, AAA hastalarının bir kısmının amiloidoza bağlı kronik böbrek yetmezliği sonucu (yani hastalık ile ilişkili sebeplere bağlı) öldüğünü göstermektedir. Yine de AAA hastalarında uzun dönem prognozu ve mortalite sebeplerini araştıran çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Son yıllarda SLE ve RA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda hızlanmış ateroskleroz olduğuna dair oldukça fazla veri elde edilmiştir (158,159,161).

Ancak Behçet hastalığı ve AAA gibi yine kronik olarak tanımlanan hastalıklarda aterosklerozun arttığı tartışmalıdır. Bu veriler otoinflamatuvar hastalıklarda aterosklerozun hızlanmadığını düşündürülebilir. SLE'de sistemik kompleman aktivasyonu immün kompleks formasyonu, özellikle lipoprotein ve fosfolipidlere karşı otoantikör üretimi plak gelişimi ile ilişkili gibi görünmektedir (44). Aynı zamanda AAA'da inflamasyon derecesinin genelde düşük düzeyde seyretmesi ve yıllar geçtikçe hastalık aktivitesinde bir azalma görülmesi de aterosklerozun artmamasını açıklayabilir. Ancak belki de en önemli kanıt, AAA'nın otoimmün bir hastalık olmamasından kaynaklanmaktadır. Antiaterojenik etkisi olduğu bilinen kolşisin kullanımı da AAA'da plak gelişimini önlemede bir role sahip olabilir (19,25-27).

Ateroskleroz multifaktöriyel bir hastalıktır. LDL'nin serbest radikallerin etkisiyle OxLDL'ye dönüşümünün aterosklerozun başlamasında ve gelişiminde önemli bir faktör olduğu kabul edilmektedir (162). OxLDL'nin epitoplarına karşı üretilen poliklonal antikorların (Ig-OxLDL) ateroskleroz oluşumuna (LDL metabolizmasında gecikme ve hiperlipidemide artış ile) katkıda bulunuyor olabileceğine dair yayınlar mevcuttur (163,164). Salonen'e göre Ig-OxLDL ile ateroskleroz gelişimi arasında pozitif bir korelasyon vardır (165).

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu OxLDL antikorlarının AAA hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olmasıdır. Ancak bu antikorlar karotis duvar kalınlığı ile korelasyon göstermemiştir. Şimdiye kadar OxLDL antikorları benzer şekilde SLE ve RA hastalarında çalışılmış; varlığı plak ve İMK ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (166-168). Çalışmamızda bulunan antikor düzeylerinin yüksekliği inflamasyon ile ilişkili olabilir. Behçet hastalarında da benzer şekilde OxLDL antikorları araştırılmış ve aktif hastalarda inaktif olanlara göre düzeylerinin daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir (169,170).

Yerlikaya ve arkadaşları obez ve sağlıklı bireylerde OxLDL düzeylerini araştırmış, OxLDL ile BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamıştır (171). Benzer şekilde Suzuki ve arkadaşları obez ve obez olmayan kişilerde OxLDL ve OxLDL antikorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulamamıştır (172). Çalışmamızda da OxLDL ile BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

İlginç olarak çalışmamızda OxLDL ile AKŞ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. İspanya 'da yapılan bir çalışmada, tip 2 DM gelişimi ile anti OxLDL antikor düzeylerinin arasındaki ilişki incelenmiş, bu antikorların bayanlarda tip 2 DM gelişiminde bağımsız prediktörler olduğu saptanmıştır (173).

Sonuçta çalışmamızda karotis USG ile AAA hastalarında ve bu hastalara yaş, cins ve aterosklerotik risk faktörleri açısından benzer sağlıklı kontrollerde aterosklerotik göstergeler açısından fark bulunmamıştır. AAA hastalarında bulunan artmış OxLDL antikor düzeyi hastalık inflamasyonu ile ilişkili olabilir. Bu veriler AAA'da hızlanmış ateroskleroz olmadığını düşündürmektedir. AAA hastalarında gözlenen serum kolesterol düzeyi düşüklüğü sebepleri araştırılmalıdır.

Hasta ve kontrol grupların sayıca az olması, çalışmamızın en önemli kısıtlı noktasıdır. Ayrıca hasta popülasyonu sadece poliklinik kontrollerine gelen hastalardan oluşturulmuş kesitsel bir çalışmadır. Asemptomatik veya hafif şiddetli hastaları ve taşıyıcıları içermemektedir.

## SONUÇLAR

AAA genetik geçişli, ataklarla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır.

AAA'da ataksız dönemlerde de devam eden subklinik inflamasyon vardır.

AS gelişiminde inflamasyon önemlidir.

Bu çalışmada AS göstergeleri açısından AAA hastaları ile kontroller arasında ultrason ile saptanabilen bir fark bulunmamıştır.

Aterosklerotik plaklar saptanmamış ve karotis İMK kontrollere göre benzer bulunmuştur.

Bu çalışma AAA hastalığında ilk defa OxLDL antikörlerinin çalışılması sebebiyle de önemlidir.

OxLDL antikörleri AAA grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda artmış bulunmasına rağmen, düzeyleri ile İMK arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

OxLDL antikör düzeylerindeki anlamlı artışın hastalık inflamasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu bulgular SLE ve RA'da saptanan hızlanmış aterosklerozun AAA hastalığında olmadığı yönünde yorumlanabilir. Ancak vaka ve kontrol gruplarının sayıca az olması, bu çalışmanın kısıtlı noktasıdır.

Diğer taraftan kolesterol düzeylerindeki düşüklük daha geniş populasyon çalışmaları ile prospektif olarak araştırılmalıdır.

Artrit ve göğüs ağrısı semptomlarının populasyonumuzda daha sık saptanmış olması araştırılmalıdır.

OxLDL düzeyleri ile AKŞ arasında korelasyon mevcuttur ve bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**KAYNAKLAR**

1. Sohar E, Gafni J, Familial mediterranean fever. A survey of 470 case and review of literature. Am J Med, 43:227-253, 1967.
2. Onen F. Familial mediterranean fever. Rheumatol Int, 26(6):489-96, 2006.
3. Sari I, Karaoglu O, Can G, Akar S, Gulcu A, Birlik , Akkoç N, Tunca M, Goktay Y, Onen F. Early ultrasonographic markers of atherosclerosis in patients with familial mediterranean fever. Clin Rheumatol, 26(9):1467-73, 2007.
4. Yeşilada E, FMF düşünülen olgularda MEFV gen mutasyonları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 12(4):235-8, 2005.
5. Yalçinkaya F, Tekin M, Çakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial Mediterranean Fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. Q J Med, 93:681-4, 2000.
6. Kasapçopur Ö, Arısoy N, Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. Derleme Türk Pediatri Arşivi, 41:9-17, 2006.
7. Düzova A, Özen S. Ailevi Akdeniz ateşinin kliniği ve tanısı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2(8):12-20, 2006.
8. Erken E. Herediter periyodik ateş sendromları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2(8):1-3, 2006.
9. Kastner DL, Aksentjevich I. Intermittent and periodic arthritis syndromes: Arthritis and Allied Conditions, Kopman WJ, Moreland LW: A Textbook of Rheumatology, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1411-61p., 2005.
10. Sarrauste de Menthiere C, Terriere S, Pugnere D, et al. Infevers: The Registry of FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. Nucleic Acids Res, 31/1:282-5, 2003.

11. Touitou I, Lesage S, McDermott M et al. Infevers An evolving mutation database of autoinflammatory syndromes. *Hum Mutat*, 24(3):194-8, 2004.
12. Matzner Y, Ayesh SK, Hochner-Celniker D, Ackerman Z, Ferne M. Proposed mechanism of the inflammatory attacks in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med*, 150:1289-91, 1990.
13. Tunca M. Ailevi Akdeniz ateşinin tarihçesi Dünya’da ve Türkiye’de ailevi Akdeniz ateşi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2(8):4-8, 2006.
14. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 351(9103):659-64, 1998.
15. Erken E. Ailevi Akdeniz ateşinin genetiği ve patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2(8):9-11, 2006.
16. Orun E, Yalçınkaya F, Ozkaya N, Akar N, Gokçe H. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında akut faz yanıtı ile tümör nekroz faktör  $\alpha$ , interlökin 8 ve interlökin 6 düzeylerinin değerlendirilmesi. *Anakara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 55(2):123-8, 2002.
17. George J, Harats D, Shoenfeld Y. Autoimmunity in atherosclerosis. The role of autoantigens. *Clin Rev Allergy Immunol*, 18:73-86, 2000.
18. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420:868-74, 2002.
19. Ugurlu S, Seyahi E, Cetinkaya F, Ozbakır F, Balcı H, Ozdogan H. Intima media thickening in patients with Familial mediterranean fever. *Rheumatology*, 48:911-5, 2009.
20. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive Protein and Other Markers Of Inflammation in The Prediction Of Cardiovascular disease in Women. *N Engl J Med*, 342:836-43, 2000.

21. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated Atherogenesis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Autoimmun Rev*, 1:338-47, 2002.
22. Van Doornum S, Mc Coll G, Wicks IP. Accelerated Atherosclerosis: An Extra Articular Feature Of Rheumatoid Arthritis? *Arthritis Rheum*, 46:862-73, 2002.
23. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum*, 48: 1833-40, 2003.
24. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J*, 3: 9-12, 2001.
25. Manolio T. Novel risk markers and clinical practice. *N Engl J Med*, 349:1587-9, 2003.
26. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21:844-8, 2001.
27. Suzuki T, Kohno H, Hasegawa A, et al. Diagnostic implications of circulating oxidized low density lipoprotein levels as a biochemical risk marker of coronary artery disease. *Clin Biochem*, 35:347-53, 2002.
28. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels: A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20:2243-7, 2000.
29. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 174:343-7, 2004.



30. 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*, 74: 1399-406, 1986.
31. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*, 90:18-21, 2002.
32. Jadhav UM. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J*, 53: 458- 62, 2001.
33. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med*, 23:1-21, 1945.
34. Janeway TC, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assos Am Physicians*, 23:504-18, 1908.
35. Mamou H, Cattan R. La Maladie periodique (sur 14 cas personnels dont 8 compliques de nephropathie). *Sem Hop Paris*, 28:1062-70, 1952.
36. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, De Socio G, et al. Familial Mediterranean Fever: A review for clinical management. *Joint Bone Spine*, 76:227-33, 2009.
37. Peru H, Elmacı A.M, Yorulmaz A, Altun B, Kara F. Konya bölgesindeki ailevi Akdeniz ateşli olgularının değerlendirilmesi: Klinik ve genetik çalışma. *Genel Tıp Derg*, 18(1):1-7, 2008.
38. Ehrlich GE. Genetics of Familial Mediterranean Fever and its implications. *Annals of Medicine*, 129:581-2, 1998.
39. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE, Prosen L, Dean M, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med*, 326:1509-13, 1992.

40. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet*, 55:311-4, 1995.
41. Ozen S, Karaaslan Y, Özdemir O, Saatçi U, Bakkaloğlu A, Koroğlu E, Tezcan S. Prevalance of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study. *J Rheumatol*, 25:2445-9, 1998.
42. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet*, 34:168-72, 1989.
43. Stanjov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory disease: genetics, pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Rheumatology*, 17:586-99, 2005.
44. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean Fever at the Millenium. *Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health. Medicine*, 77:268-97, 1998.
45. Ben-Chetrit E. FMF and renal AA amyloidosis. Phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J Nephrol*, 16:431-4, 2003.
46. Demirtürk L, Ozel AM, Cekem K, Yazgan Y, Gultepe M. Co-existence of *Helicobacter pylori* infection in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) and the effect of *Helicobacter pylori* on the frequency and severity of FMF attacks. *Dig Liver Dis*, 37:153-8, 2005.
47. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine treatment. *Br J Obstet Gynaecol*, 94:1186-91, 1987.
48. Ehrenfeld EN, Polishuk WZ. Gynecological aspects of recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever, periodic disease). *Isr J Med Sci*, 6:9-13, 1970.

49. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis*, 62:916-9, 2003.
50. Bakkaloğlu A. Familial mediterranean fever. *Pediatr Nephrol*, 18(9):853-9, 2003.
51. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*, 26:612-27, 1996.
52. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, et al. FMF of Armenians: Autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *Am J Med Genet*, 34:168-72, 1989.
53. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shanin N, Gafni J. Protracted arthritis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Rehabil*, 16:102-6, 1977.
54. Heller H, Gafni J, Michaeli D, Shahin N, Sohar E, Ehrlich G, Karten I, Sokoloff L. The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF). *Arthritis Rheum*, 9:1-17, 1966.
55. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdoğan H, Kasapçopur O, Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine*, 84:1-11, 2005.
56. Besbas N, Ozdemir S, Saatci I, Bakkaloğlu A, Ozen S, Saatci U. Sacroileitis in familial Mediterranean fever: an unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr*, 41:387-90, 1999.
57. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 21:1708-9, 1994.
58. Kabasakal Y. Ailevi Akdeniz ateşine eşlik eden hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2(8):27-32, 2006.

59. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred and thirty-one pregnancies in patients with FMF. *Am J Reprod Immunol*, 28:245-6, 1992.
60. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcopur O, Sever L, Calışkan S, Tuzuner N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 24:323-7, 1997.
61. Sayın B, Dilman Ş, Soydiñç P, Yıldırım N, Dede D. Ailevi Akdeniz ateşı ve Poliarteritis nodosanın nadir komplikasyonu spontan perirenal hematom. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Mecmuası*, 57:105-8, 2004.
62. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloğlu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): A concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum*, 30:281-7, 2001.
63. Said R, Hamzeh Y, Said S, Tarawneh M, al-Khateeb M. Spectrum of renal involvement in familial Mediterranean fever. *Kidney Int*, 41:414-9 , 1992.
64. Duzova A, Ozaltın F, Ozon A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Bakkaloglu A. Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*, 23:230-4, 2004
65. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr*, 156:619-23, 1997.
66. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, Gafni J. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. *Johns Hopkins Med J*, 150:22-6, 1982.
67. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for Familial Mediterranean Fever. *Am J Hum Genet*, 67:1136-43, 2000.
68. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*, 75:216-9, 1998.

69. Tunca M, Kırkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *N Eng J Med*, 353(9162):1415, 1999.
70. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 40:1879-85, 1997.
71. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep*, 4:252-6, 2002.
72. Ozdogan H. Ailevi Akdeniz Ateşi tedavisi ve prognozu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2(8):51-6, 2006.
73. Ben-Chetrit E, Bergmann S, Sood R. Mechanism of the anti-inflammatory effect of colchicine. *Rheumatology*, 45(3):274-82, 2006.
74. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*, 96:994-1002, 1995.
75. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan B. Colchicine in the prevention and treatment of amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Eng J Med*, 314:1001-5, 1986.
76. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J Pathol*, 155:1- 5, 1999.
77. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition, S:1377- 87, 2001.
78. Falk E, Fuster V. Aterogenez ve belirleyicileri. In: Fuster V, Alexander RW ve O'Rourke RA, editörler. *Hurst's the Heart (Türkçe çeviri)*, 10. baskı. İstanbul: AND yayıncılık; 2002. s. 1065-93.
79. Black HR, Bakris GL, Eliot WL. Hipertansiyon: Epidemiyoloji, patofizyoloji, tanı ve sağaltım. In: Fuster V, Alexander RW ve O'Rourke RA, editörler. *Hurst's the Heart (Türkçe çeviri)*, 10. baskı. İstanbul: AND yayıncılık; 2002. s. 1553-94.

80. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education, 2002.
81. Fruchard JC, Nierman MC, Stroes ESG, et al. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*, 109 (23):15-9, 2004.
82. Libby P. Act local, act global: Inflammation and the multiplicity of “vulnerable” coronary plaques. *J Am Coll Cardiol*, 45:1600-1602, 2005.
83. Tsimikas S, Glass C, Steinberg D, et al. Lipoproteins, lipoprotein oxidation and atherogenesis. In: Chien KR, editor. *Molecular basis of cardiovascular disease: A companion to Braunwald’s heart disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 385-413, 2004.
84. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*, 272(34):20963-6, 1997.
85. Akkus I. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baski. Konya: Mimoza Yayıncılık, 70:102-4, 1995.
86. Yamamoto T, Davis CG, Brown M, et al. The human LDL receptor: A cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell*, 39:27-38, 1984.
87. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial peroxidation cells involves lipid and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 81:3883-7, 1984.
88. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Türkiye klinikleri J Int Med Sci*, 2(7):1-9, 2006.
89. Frei B. On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction. *Proc Soc Exp Biol Med*, 222(3):196-204, 1999.

90. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86:1372-6, 1989.
91. Princen HM, Van Poppel G, Vogelezang C, Buytenhek R, Kok FJ. Supplementation with vitamin E but not beta- carotene in vivo protects low- density lipoprotein from lipid peroxidation in vitro: Effect of cigarette smoking. *Arterioscler Thromb*, 12:554-62, 1992.
92. Steinerova A, Racek J, Stozicky F, Zima T, Fialova L. Antibodies against oxidized LDL-theory and clinical use. *Physiol Res*, 50:131-41, 2001.
93. Luoma JS, Kareinen A, Narvanen O, Viitanen L, Laakso M, Herttuala SY. Autoantibodies against oxidized LDL are associated with severe chest pain attacks in patients with coronary heart disease. *Free Radical Biology & Medicine*, 39:1660-5, 2005.
94. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochemical Society Transactions*, 29(2):358-62, 2001.
95. Qiu C, Phung TTT, Vadachkoria S, Muiy-Rivera M, Sanchez SE, Williams MA. Oxidized Low-Density Lipoprotein (Oxidized LDL) and the Risk of Preeclampsia, *Physiol Res*, 55:491-500, 2006.
96. Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Tomas M, Senti M et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 168:99-106, 2003.
97. Fredrikson NG, Hedblad B, Berglund G, Nilsson J. Plasma oxidized LDL: a predictor for acute myocardial infarction? *Journal of Internal Medicine*, 253:425-9, 2003.
98. Violi F, Micheletta F, Luliano L. Antioxidants and atherosclerosis. *Eur Heart J Supplements*, 4(B):17-21, 2002.

99. Baykal Y, Tüzün A, Kocabalkan F. Aterosklerozun Patogenezi. *T Klin J Med Sci*, 18:360-8, 1998.
100. Shaw PX, Hörkkö S, Tsimikas S, Chang Mi-K, Palinski W, Silverman GJ et al. Human-Derived Anti-Oxidized LDL Autoantibody Blocks Uptake of Oxidized LDL by Macrophages and Localizes to Atherosclerotic Lesions In Vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21:1333-9, 2001.
101. Ndrepepa G, Braun S, Beckerath Nv, Mehilli J, Gorchakova O, Vogt W et al. Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*, 360:178-86, 2005.
102. Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *European Heart J*, 19:24-30, 1998.
103. Orem C, Orem A, Uydu HA, Celik S, Erdal C, Kural BV. The effects of lipid-lowering therapy on low-density lipoprotein oxidation and plasma total antioxidant status. *Coron Artery Dis*, 13:65-71, 2002.
104. Lugheed M, Zhang H, Steinbrecher UP. Oxidized low-density lipoprotein is resistant to cathepsins and accumulates within macrophages. *J Biol Chem*, 266:14519-25, 1991.
105. Yla-Herttuala S. Macrophages and oxidized low-density lipoprotein in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ann Med*, 23:561-7, 1991.
106. Nishi K, Itabe H, Uno M, Kitazato KT, Horiguchi H, Shinno K, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 22:1649-54, 2002.
107. Itabe H, Suzuki K, Tsukamoto Y, Komatsu R, Ueda M, Mori M, et al. Lysosomal accumulation oxidized of phosphatidylcholine-polipoprotein B complex in macrophages: Intracellular fate of oxidized low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta*, 1487:233-45, 2000.



108. Esterbauer H, Ramos P. Chemistry and pathophysiology of oxidation of LDL. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 127:31-64, 1996.
109. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively low density lipoproteins: A potential role in recruitment and modified retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84:2995-9, 1987.
110. Dirican M. LDL oksidasyonu ve aterosklerozla ilişkisi. *Biyokimya Dergisi*, 1(24):41-8, 1999.
111. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, et al. Thematic review series: The pathogenesis of atherosclerosis: The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res*, 45:993-1007, 2004.
112. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 316:1371-5, 1987.
113. 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*, 74:1399-406, 1986.
114. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*, 90:18-21, 2002.
115. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerosis. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Circulation*, 87:56-65, 1993.
116. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol*, 17:526-30, 2002.

117. Kingwell BA. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1st edition, 19-24, 2002.
118. O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK, Jr, Bond MG, W Bommer, Sheth S, et al. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. *The cardiovascular Health Study*, 22:1155-63, 1991.
119. Swan L, Gatzoulis MA. Early atherosclerosis. What does it mean? *Eur Heart J*, 23: 1317-9, 2002.
120. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J*, 141:694-703, 2001.
121. Mukherjee D. Carotid artery intimal- medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J*, 144:753-9, 2002.
122. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk*, 9:77-81, 2002.
123. Jadhav UM. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J*, 53:458- 62, 2001.
124. Sgorbini L, Scuteri A, Leggio M and Leggio F. Association of mitral annulus calcification, aortic valve calcification with carotid intima media thickness. *Cardiovascular Ultrasound*, 2:19, 2004.
125. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*, 13:482- 6, 1993.
126. Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans G, Chambless LE, Heiss G. Highresolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging*, 1:168-72, 1991.

127. Paucullo P, Iannuzzi A, Sartorio R, Irace C, Covetti G, Di Costanzo A, et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb*, 14:1075-9, 1994.
128. Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med*, 236:575-80, 1994.
129. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements. *Stroke*, 28:665-71, 1997.
130. Bond MG, Barnes RW, Riley WA, Wilmoth SK, Chambless LE, Howard G, et al. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *J Neuroimaging*, 1:68- 73, 1991.
131. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation*, 43:711-724, 1971.
132. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, Batthyány C. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem*, 383:547-52, 2002.
133. Crouse JR, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Associations of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation*, 92:1141-47, 1995.
134. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke*, 30:841- 50, 1999.
135. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*, 1<sup>st</sup> edition.S: 83- 9, 2002.

136. Aparcı M, Arslan Z, Kardeşoğlu E, Büyükkaya E, Yiđiner Ö, Çelik T, Uz Ö, Işılak Z, Cebeci BS, Işık E. Karotis intima media kalınlığının gençlerde coğrafi bölgelere göre değişimi. TAF Prev Med Bull, 8 (2): 119-24, 2009.
137. Ozdemir O, Sezgin I, Kurtulgan HK, Candan F, Koksall B, Sumer H, et al. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. Mol Biol Rep, 2010.
138. Yılmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. Eur J Hum Genet, 9:553-5, 2001.
139. Akar N, Mısıroğlu M, Yalçınkaya F, Akar E, Çakar N, Tümer N, et al. MEFV Mutations in Turkish Patients Suffering from Familial Mediterranean Fever. Hum Mutat, 15:118-9, 2000.
140. Balcı B, Tınaztepe K, Yılmaz E, Gucer S, Ozen S, Topaloglu S, et al. MEFV gene Mutations in Familial Mediterranean Fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: A Retrospective clinicopathological and molecular study. Nephrol Dial Transplant, 17:1921-3, 2002.
141. Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B, Arslan E B, Kalyoncu U, Sahiner L, et al. Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. J Am Coll Cardiol, 48: 2350-9, 2006.
142. Ozturk A, Elbosky E, Elsayed SM, Alhodhod M, Akar N. Mutational analysis of the MEFV gene in Egyptian patients with familial Mediterranean fever. Turk J Med Sci 39:229-34, 2009.
143. Bilginer Y, Bakkaloglu A. Ailevi Akdeniz Ateş ve Amiloidoz. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2(8):33-9, 2006.
144. Redberg RF, Rifai N, Gee L, Ridker PM. Lack of association of C-reactive protein and coronary calcium by electron beam computed tomography in

postmenopausal women: implications for coronary artery disease screening. *J Am Coll Cardiol*, 36:39–43, 2000.

145. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*, 32:2575-9, 2001.

146. Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and self-reported stroke: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20:1052-6, 2000.

147. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 350:1387-97, 2004.

148. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, 106:913-9, 2002.

149. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*, 92:657-71, 1995.

150. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol*, 39: 632-7, 2002.

151. Veselka J, Prochazkova S, Duchonova R, Bolomova I, Urbanova T, Tesar D, et al. Relationship of C-reactive protein to presence and severity of coronary atherosclerosis in patients with stable angina pectoris or a pathological exercise test. *Coron Artery Dis*, 13:151-4, 2002.

152. Khera A, de Lemos JA, Peshock RM, Lo HS, Stanek HG, Murphy SA, et al. Relationship Between C-Reactive Protein And Subclinical Atherosclerosis, The Dallas Heart Study. *Circulation*, 113:38-43, 2006.

153. Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, Acar B, Gökmen D, Ekim M. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*, 25:149-52, 2006.
154. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, Berger RD, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 44(10):2331-7, 2001.
155. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*, 44(12):2737-45, 2001.
156. 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*, 27: 689-94, 2008.
157. Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Evaluation of intima media thickness of the common and internal carotid arteries with inflammatory markers in familial Mediterranean fever as possible predictors for atherosclerosis. *Rheumatol Int*, 28: 1211-6, 2008.
158. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 145: 408-15, 1997.
159. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 42: 51-60, 1999.
160. Del Porto F, Laganà B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M, et al. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*

(Oxford) , 46:1111-5, 2007.

161. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum*, 48:1833-40, 2003.

162. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Okside düşük dansiteli lipoprotein otoantikörleri ve klinik önemi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 25:73-84, 2005.

163. Steinerova A, Racek J, Stozicky F, Zima T, Fialova L. Antibodies against oxidized LDL-theory and clinical use. *Physiol Res*, 50:131-41, 2001.

164. Morganelli PM, Rogers RA, Kitzmiller TJ, Bergeron A. Enhanced metabolism of LDL aggregates mediated by specific human monocyte IgH Fc receptors. *J Lipid Res*, 36:174-724, 1995.

165. Salonen JT, Ylä-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 339:883-7, 1992.

166. Ahmed HM, Youssef M, Mosaad YM. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, [Epub ahead of print], 2010.

167. Bassi N, Zampieri S, Ghirardello A, Tonon M, Zen M, Beggio S, et al. OxLDL/beta2GPI complex and anti-oxLDL/beta2GPI in SLE: prevalence and correlates. *Autoimmunity*, 42:289-91, 2009.

168. Sherer Y, Zinger H, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 43:98-102, 2010.

169. Orem A, Yandi YE, Vanizor B, Cimşit G, Uydu HA, Malkoç M. The evaluation of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein (LDL), susceptibility of LDL to oxidation, serum lipids and lipid hydroperoxide levels, total

antioxidant status, antioxidant enzyme activities, and endothelial dysfunction in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem*, 35(3):217-24, 2002.

170. Orem A, Cimşit G, Değer O, Vanizor B, Karahan SC. Autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein in patients with Behçet's disease. *Dermatology*, 198(3):243-6, 1999.

171. Yerlikaya HF, Mehmetoğlu İ, Kurban S, Yılmaz G. Obez ve sağlıklı bireylerde serum nitrik oksit, okside düşük dansiteli lipoprotein ve total anti oksidan aktivitenin araştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 28:123-7, 2008.

172. Suzuki K, Ito Y, Ochiai J, Kusuhara Y, Hashimoto S, Tokudome S, et al. Relationship between obesity and serum markers of oxidative stress and inflammation in Japanese. *Asian Pac J Cancer Prev*, 4(3):259-66, 2003.

173. Garrido-Sánchez L, Cardona F, García-Fuentes E, Rojo-Martínez G, Gómez-Zumaquero JM, Picón MJ, et al. Anti-oxidized low- density lipoprotein antibody levels are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*, 38(9):615-21, 2008.