

T. C.  
HİTİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞI OLANLARDA  
SERUM PROLİDAZ ENZİM AKTİVİTESİ İLE  
ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE KARDİYAK  
FONKSİYONLAR ARASINDA İLİŞKİNİN  
ARAŞTIRILMASI

DR. ŞEYMA BOZKURT

İÇ HASTALIKLARI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. BARIŞ ESER

ÇORUM

2024

T.C.  
HİTİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. İbrahim DOĞAN

Hitit Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Barış ESER

Hitit Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Murat DOĞAN

Hitit Üniversitesi

Bu tez, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Özgür YAĞAN

Dekan

## I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimimde büyük katkıları olan değerli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlarken bana yol gösteren, desteğini ve bilgilerini esirgemeyen, tecrübelerini benimle paylaşan değerli danışman hocam Doç. Dr. Barış ESER'e, tekrar en samimi teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca beraber çalıştığımız güzel anılar biriktirdiğimiz, değerli asistan ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim, özellikle bu yolda kardeş bağı kurduğum Dr. Gülcan KAPLAN ve Dr. Sinem KOÇAK her türlü zorlukta verdikleri manevi destekleri için şükranlarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında her türlü desteği sağlayarak yardımını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin KAYADİBİ ve Dr. Abdallah ALASTL'a teşekkürü borç bilirim.

Bana her zaman destek olan, mutlu ve üzüntülü günlerimde yanımda olan manevi desteğini esirgemeyen canım aileme şükranlarımı sunarım.

Teşekkürlerin en büyüğünü bana sunduğu huzurlu bir hayat ve kesintisiz manevi destek için eşim Samet BOZKURT'a, evimizin neşeleri canım yavrularımız Aybüke Asya ve Aybars BOZKURT'A sunarım.

## II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	I
II. İÇİNDEKİLER .....	II
III. ÖZET .....	IV
IV. ABSTRACT.....	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ.....	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ .....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi.....	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçesi.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Patogenez .....	3
2.1.4. Klinik Bulgular .....	4
2.1.5. Laboratuvar bulguları.....	8
2.1.6. Tanı .....	8
2.1.7. Tedavi.....	11
2.2. Prolidaz .....	13
2.2.1. Prolidazın Tanımı ve Özellikleri.....	13
2.2.2. Prolidazın Yapısı.....	14
2.2.3. İnsan Prolidazının Primer Yapısı ve Gen Lokalizasyonu .....	16
2.2.4. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi.....	16
2.2.5. Prolin ve Hidroksiprolin Reaktif Oksijen Türleri ile İlişkisi .....	18
2.2.6. Prolidazın Hastalıklarla İlişkisi.....	19

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Araştırmanın Etik Yönü .....	21
3.2. Çalışma Grubu .....	21
3.2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri.....	22
3.3. Katılımcılarda Değerlendirilen Biyokimyasal Parametreler .....	22
3.3.1. Serum Prolidaz Düzeyinin Ölçümü .....	22
3.3.2. Kullanılan Gereçler .....	23
3.4. Kardiyak ve Endotel Fonksiyonların Değerlendirilmesi .....	23
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA .....	32
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	37
7. KAYNAKLAR .....	38
8. EKLER.....	54
8.1. Tez Etik kurul Onay Formu .....	54
8.2. Bilimsel Çalışma Onay Formu.....	55

### III. ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) olanlarda serum prolidaz enzim aktivitesi (SPEA) ile endotel disfonksiyonu (ED) ve kardiyak fonksiyonlar arasında ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu klinik kesitsel çalışmaya 18-65 yaş arasında toplam 112 katılımcı (ataksız dönemde AAA hastaları [n=73], kronik hastalığı olmayan kontrol grubu [n=39]) dahil edildi. Ekokardiyografi ile ED için akış aracılı dilatasyon (FMD), sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (SVDD) için endotelyal deselerasyon zamanı (EDT) ve subklinik ateroskleroz ölçümü için karotis intima media kalınlığı (KİMK) bakıldı. Eş zamanlı SPEA ölçümleri için kan örnekleri alındı.

**Bulgular:** AAA tanısı olan 73 kişi, sağlıklı 39 kişi olmak üzere toplamda 112 kişi çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunda eritrosit sedimentasyon hızı ( $P=0,005$ ), lökosit ( $P=0,029$ ), C-reaktif protein ve fibrinojen ( $P<0,001$ ) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptadık. SPEA hasta grubunda kontrol grubuna istatistiksel olarak daha yüksekti ( $P=0,032$ ). Hastalarda kontrol grubuna göre FMD istatistiksel olarak daha düşük, KİMK ve SVDD gösteren parametrelerden biri olan EDT istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $P<0,001$ ). Hasta grubunda bakılan SPEA ile ED varlığı, SVDD varlığı ve artmış KİMK arasındaki ilişkinin değerlendirildiği tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, artmış KİMK ( $P=0,048$ ) dışında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

**Sonuç:** AAA olan hastalarda SPEA yüksek bulundu. ED, SVDD ve subklinik ateroskleroz gelişme riski normal popülasyona göre daha yüksek olabilir. Subklinik ateroskleroz ile artmış SPEA ilişkisi olabilir, ancak ED ve SVDD ile SPEA arasında ilişki tespit edilmedi.

**Anahtar Kelimeler:** Ailevi Akdeniz Ateşi, Serum prolidaz enzim aktivitesi, Endotel disfonksiyon, Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon, Subklinik ateroskleroz

#### IV. ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to investigate the relationship between serum prolidase enzyme activity (SPEA) and endothelial dysfunction (ED) and cardiac functions in individuals with Familial Mediterranean fever (FMF).

**Material and Method:** A total of 112 participants aged 18-65 years FMF patients in the attack-free period (n=73) and a control group without chronic diseases (n=39) were included in this cross-sectional clinical study. Echocardiography was used to assess flow-mediated dilation (FMD) for ED, endothelial deceleration time (EDT) for left ventricular diastolic dysfunction (LVDD), and carotid intima-media thickness (CIMT) for measuring subclinical atherosclerosis. Simultaneous SPEA measurements were obtained from blood samples.

**Results:** Patients with FMF (n=73) and the control group (n=39) were included. In the patient group, erythrocyte sedimentation rate ( $P=0.005$ ), leukocyte count ( $P=0.029$ ), C-reactive protein, and fibrinogen ( $P<0.001$ ) were statistically significantly higher compared to the control group. SPEA was also statistically higher in the patient group compared to the control group ( $P=0.032$ ). Parameters indicating ED, CIMT, and one of the parameters indicating LVDD, EDT, were statistically significantly higher in patients compared to the control group ( $P<0.001$ ). In the univariate logistic regression analysis evaluating the relationship between SPEA and the presence of ED, the presence of LVDD, and increased CIMT in the patient group, apart from increased CIMT ( $P=0.048$ ), no significance was found.

**Conclusion:** Higher SPEA was found in patients with FMF. The risk of developing ED, LVDD, and subclinical atherosclerosis is higher in patients compared to the normal population. There may be an association between subclinical atherosclerosis and increased SPEA, but no relationship was found between SPEA and ED or LVDD.

**Keywords:** Endothelial dysfunction Familial Mediterranean Fever, Left ventricular diastolic dysfunction, Serum prolidase enzyme activity, Subclinical atherosclerosis

## V. KISALTMALAR

<b>AAA</b>	:	Ailevi Akdeniz Anemisi
<b>ALT</b>	:	Alanin Aminotransferaz
<b>Anti-TNF</b>	:	Ant-Tümör Nekroz Faktör
<b>ASC</b>	:	Apoptosis-Associated Speck-Like Protein
<b>AST</b>	:	Aspartat Aminotransferaz
<b>ATP</b>	:	Adenozin Trifosfat
<b>BDC</b>	:	Bazal Damar Çapı
<b>BUN</b>	:	Kan Üre Azotu
<b>cDNA</b>	:	Komplementer Deoksiriboz Nükleik Asit
<b>CRP</b>	:	C-reaktif Protein
<b>EBVC</b>	:	Endotel Bağımlı Vazodilatör Cevap
<b>ECM</b>	:	Ekstraselüler Matriks
<b>EDT</b>	:	Endotelyal Deselerasyon Zamanı
<b>eGFR</b>	:	Hesaplanan Glomerülüler Filtrasyon Hızı
<b>EKG</b>	:	Elektrokardiyografi
<b>ESR</b>	:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>FMD</b>	:	Akış Aracılı Dilatasyon
<b>GAA</b>	:	Glasiyal Asetik Asit
<b>GİS</b>	:	Gastrointestinal sistem
<b>GSH</b>	:	İndirgenmiş Glutasyon
<b>HCl</b>	:	Hidroklorik Asit
<b>HDL-C</b>	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
<b>ICAM-1</b>	:	İnterselüler Adhezyon Molekül-1
<b>IGF-1R</b>	:	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü 1 Reseptörü
<b>IL</b>	:	İnterlökin
<b>IVRT</b>	:	İzovolümik Gevşeme Periyodu
<b>İBH</b>	:	İltihabi Barsak Hastalığı
<b>KİMK</b>	:	Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı
<b>Kre</b>	:	Kreatinin
<b>LDL-C</b>	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein cKolesterol

<b>MEFV-gen</b>	:	Mediterranean Fever-gen
<b>MMP</b>	:	Matriks Metalloproteinaz
<b>MnCl2</b>	:	Mangan (II)-Klorit
<b>NASH</b>	:	Non Alkolik Steatohepatit
<b>NO</b>	:	Nitrik Oksit
<b>OPA</b>	:	Ortofosforik Asit
<b>P5C</b>	:	Prolin-5-Karboksilat
<b>PAN</b>	:	Poliarteritis nodosa
<b>PEPD</b>	:	Prolidase Peptidase D
<b>PRODH</b>	:	Flavin Bağımlı Prolin Dehidrogenaz
<b>PYD</b>	:	Pyrin-Domini
<b>ROS</b>	:	Reaktif Oksijen Türlerini
<b>SAA</b>	:	Serum Amiloid A
<b>SIVH</b>	:	Sol Ventrikül Hipertrofisi
<b>SPEA</b>	:	Serum Prolidaz Enzim Aktivitesi
<b>SSS</b>	:	Santral Sinir Sistem
<b>TCA</b>	:	Trikloroasetik Asit
<b>TGF</b>	:	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Feseptörü
<b>TrisHCl</b>	:	Tris Hidroksi klorit
<b>VCAM-1</b>	:	Vasküler Hücre Adhezyon Molekül-1
<b>VKİ</b>	:	Vücut Kitle İndeksi
<b>WBC</b>	:	Lökosit

## VI. TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Tel-Hashomer tanı kriterleri .....	10
<b>Tablo 2:</b> Livneh ve arkadaşlarının AAA tanı kriterleri.....	10
<b>Tablo 3:</b> Çocuklar için AAA yeni tanı kriterleri.....	11
<b>Tablo 4:</b> Hasta ve kontrol grupların demografik ve biyokimyasal verilerin karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 5:</b> Hasta ve kontrol grupların FMD, KİMİK ve EKO verilerin karşılaştırılması.....	27
<b>Tablo 6:</b> SPEA ile değişkenler arasındaki korelasyon analizi .....	28
<b>Tablo 7:</b> SPEA ile ED, SVDD ve subklinik ateroskleroz ilişkilendirilen tek değişkenli lojistik regresyon analizi .....	29

## VII.ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Prolidazın etkilediği glisin-prolin dipeptidi ve hidrojeni olmayan peptit bağı .....	13
<b>Şekil 2:</b> İnsan prolidaz I ve prolidaz II izoenzimlerinin farklı dokulardaki dağılım oranları .....	14
<b>Şekil 3:</b> Prolidazın alanin-prolin dipeptidine bağlanmasının şeması .....	15
<b>Şekil 4:</b> Prolidaz genini içeren kromozom .....	16
<b>Şekil 5:</b> Prolinin metabolik yollarla bağlantısı .....	17
<b>Şekil 6:</b> Hasta ve kontrol grubunda ortalama SPEA değerleri .....	30
<b>Şekil 7:</b> Hasta ve kontrol grubunda ortalama EDT değerleri .....	30
<b>Şekil 8:</b> Hasta ve kontrol grubunda ortalama KİMK değerleri .....	31
<b>Şekil 9:</b> Hasta ve kontrol grubunda ortalama FMD değerleri .....	31

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

AAA tekrarlayan ateş, karın ağrısı, plevrit, perikardit, artrit, erizipel benzeri cilt döküntüsü atakları ile seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır (1). AAA atakları esnasında dokularda aktive polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve buna bağlı inflamasyon oluşmaktadır (2). AAA hastalarında inflamasyon ilişkili ED, ateroskleroz ve SVDD gelişim riskinin arttığı tespit edilmiştir (3-5).

Manganez-bağımlı matriksmetalloproteinaz olan prolidaz kollajen metabolizmasının kilit enzimidir (6). SPEA ve kollajen biyosentezi fibroblastlardaki nitrik oksit (NO) tarafından uyarılmaktadır (7). Major ekstrasellüler matriks (ECM) bileşeni kollajen, arterial duvar stabilizasyonu üzerinden ED ve ateroskleroz patogenezinde rol almaktadır (8). ECM döngüsündeki artış ile karakterize hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati, SVDD ve koroner arter ektazisi gibi bazı kardiyovasküler hastalıklarda ile artmış prolidaz aktivitesinin ilişkisi gösterilmiştir (9-13).

Çeşitli bağ dokusu hastalıklarında SPEA ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. SPEA'nın skleroderma ve aktif Behçet hastalığında arttığı, romatoid artritte değişmediği, ankilozan spondilitte ise belirgin azaldığı saptanmıştır (14-17). AAA olanlarda ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir (18,19).

AAA hastalarında gözlenen kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde ve progresyonunda artmış prolidaz aktivitesinin etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bizim bilgilerimize göre, AAA hastalığı olanlarda SPEA ile ED ve kardiyovasküler ilişkinin değerlendirildiği literatür verisine rastlanılmamıştır. Bu nedenle çalışmada erişkin AAA hastalarında, SPEA'nın kardiyak ve endotel fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırılması planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Ailevi Akdeniz Ateşi

#### 2.1.1 Tanımı ve Tarihçesi

AAA otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Özellikle Akdeniz bölgesinde yaygın olarak görülen herediter periyodik ateş sendromlarından en sık görülenidir (20-23). Tipik karakteristik özelliği, ateş, poliserozit ve artmış akut faz reaktanlarının tespit edildiği, kendini sınırlayan tekrarlayıcı inflamatuvar ataklardır (24).

AAA hastalığı 1908 yılında ilk kez Janeway ve Mosenthal tarafından “değişik bir paroksizmal sendrom” olarak tanımlanmıştır (25). 1945 yılında ise alerji uzmanı Siegal tarafından “benign paroksizmal peritonit” adı ile ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Fransız hekimleri Mammou ve Cattan tarafından, 1951 yılında hastalığın ailesel geçişini ve amiloidozla olan ilişkisini gösterilmiştir. Heller ve Sohar adlı iki hekim tarafından ise ilk kez AAA tanımı 1958 yılında kullanılmıştır (26). 1992 yılında kromozom 16'da AAA ile ilişkili anormalliğin olduğu ve 1997'de ise, hastalıktan sorumlu genin tespit edildiği bildirilmiştir (27).

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

AAA hastalığı belirgin bir etnik dağılım göstermektedir. En çok Türk, Ermeni, Orta Doğu ve Kuzey Afrikalı Yahudi ve Arap kökenli bireylerde görülmektedir. Dünyadaki en yüksek AAA hastası bulunduran ülke Türkiye'dir ve en sık Anadolu bölgesinde görülmektedir. Türkiye'deki prevalans oranı 1: 400 ile 1: 1,000 dir ve yaklaşık 100.000'den fazla AAA'lı hasta olduğu düşünülmektedir (28). Sefardik Yahudilerde ise prevalans 1:250 ile 1:500 arası değişmektedir (29-30). Üçüncü en sık etkilenen ülke ise Ermenistan'dır. Ermeni bireyler arasında AAA taşıyıcılığı oranı yaklaşık 1:7 olup,

gözlemlenen hastalık oranı kabaca 1:500 dür (31). Ancak, yapılan çalışmalar göstermiştir ki Yunanistan, İsveç, Belçika, Küba, Almanya, Kore ve Japonya gibi ülkelerde de hastalığın görülebildiği saptanmıştır (32–35). Akraba evliliklerin olduğu bölgelerde, AAA hastalığın ortaya çıkma riski yüksektir. Hastalık başlangıç yaşı genellikle 10 yaşın altındadır ve çoğu zaman 20 yaşından önce kendini presente eder. Hastaların çoğunda başlangıç yaşı, 10 yaşın altındadır ve erkeklerde, kızlara oranla daha sık görülmektedir (1:1.5) (36).

### 2.1.3 Patogenez

1997'den bu yana AAA, Mediterranean Fever (MEFV) genindeki mutasyonlar tarafından tetiklendiği bilinmektedir (37). Bu gen 16. kromozomda bulunur ve pürin'in üretim talimatlarını içerir, ki pürin aynı zamanda marenostin olarak da bilinir (28). Pürin inflamasyondaki görevi, enfeksiyonlara karşı vücudun savunmasında rol oynayan belirli enzimleri etkinleştirmektir (38). MEFV genindeki mutasyonların, pürin proteininin fonksiyon kazanmasına neden olduğunu, böylece bir toksin veya enfeksiyon etkeni gibi dış bir provokasyona ihtiyaç duymadan hareket ettiğini düşündürmektedir. Pürindeki mutasyon inflamatuvar sürecin kontrolünde yetersizliğe neden olur (39). Bu durum serbest radikal ve reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ile ilişkili olarak hücrelerde moleküler hasarlanmaya yol açan oksidatif stresle sonuçlanır (40). Patojenik mutasyonlar, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin düzenlenmesini bozar ve artmış akut faz proteinleri, özellikle interlökin-1-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ile ilişkili iltihap tepkilerine yol açar (41,42). Pürin, inflamazomun ana adaptör proteini olan Pürin-Domini (PYD) ile etkileşime girer ve IL-1 $\beta$ 'nin aktivasyonunu etkiler (43). Sağlıklı bireylerde, pürin aktif IL-1 $\beta$ 'nin oluşumunu bastırmakla görevlidir (43). MEFV genindeki mutasyon nedeniyle, "gain-of-function" mutasyonu olarak adlandırılan artan caspase-1 aktivitesine yol açar. Bu durum daha fazla IL-1 $\beta$ 'nin aktif formuna dönüşmesine neden olur (44). 2011'de fareler üzerinde yapılan çalışmalar, pürin mutasyonunun, pürin-inflamazom tepkisini artırarak oto-iltihabi bir hastalığı tetiklediğini göstermiştir. MEFV geninde şu anda bilinen 300'ün üzerinde mutasyon bulunmaktadır (45). Bu DNA değişikliklerinin çoğu nükleotid değişimleridir ve MEFV geni'nin Exon 10'unda bulunur, ancak Exon 2, Exon 3 ve Exon 5 gibi diğer genlerde de görülebilir (46,47). En yaygın mutasyonlardan biri M694V'dir. Bu mutasyon, AAA hastalığına sahip Ermeni, Türk ve Arapların yaklaşık üçte birinde, Yahudilerin ise

%80' inde bulunmuştur ve ciddi hastalık seyri, kolşisin direnci ve amiloidozla sıkça ilişkilendirilir (41,48). MEFV-geninde homojen M694V mutasyonu olan hastalar, diğer mutasyonlara sahip hastalardan daha erken yaşta semptom verirler. Ayrıca, bu mutasyona sahip olan hastalar da artrit, plevrit ve amiloidoz daha sık görülmektedir (48,49).

#### 2.1.4 Klinik Bulgular

Hastalık, tekrarlayan, 12 saat ile 4 güne kadar süren, kendiliğinden düzelen ateş nöbetleri, steril peritonit veya plevrit, eklem ağrıları, skrotumda ağrı veya nadiren "eritema benzeri" cilt döküntüleri ve miyaljilerle kendini gösterir (41). Perikardit nadiren dahil olur veya genellikle belirtisiz seyreder (50). Nöbetlerin sıklığı haftada bir kez ile yılda birkaç kez olmak üzere değişebilir ve çoğu hastanın nöbetler arasında tipik olarak şikayetleri olmaz (51-53). Çoğu hasta, tipik belirtilerle 10 yaşından önce başvurur (41). Ancak özellikle çocuklarda ağrıların çıkış noktaları doğru ifade edilmediğinden (örneğin, dizde ağrı varken karın ağrısı gibi) ve karın ağrısı ve ateş için birçok farklı tanı bulunduğu için, tipik belirtiler kolaylıkla yanlış yorumlanabilir veya oto-inflamasyon sendromuyla ilişkilendirilmeyebilir. Bundan dolayı özellikle tipik karın ağrıları, peritonit ve artmış akut faz reaktanları, apandisit şüphesini uyandırdığı için birçok hasta gereksiz yere ameliyata alınıp apendektomi yapılmakta (54). Bu sebeple çoğu hasta da doğru teşhis konulması birkaç yıl sürmekte (28,55). Uzun yıllar süren tedavi edilmemiş AAA hastalığı, kronik hastalık anemisine, çocuklarda büyüme geriliğine veya AAA ilişkili amiloidozu gibi komplikasyonlara yol açabilir (56,57).

Genellikle üç fenotip ayırt edilir:

Fenotip I: AAA'ya özgü tipik nöbetler, genetik olarak doğrulanmış.

Fenotip II: AAA için pozitif aile öyküsü ve bir biyopsi ile doğrulanmış AAA ilişkili amiloidoz (örneğin, proteinüri ile amiloid-nefropatisi gibi) olan durum, öncesinde AAA belirtileri veya amiloidoz için yatkınlık oluşturan bir hastalık belirtileri olmaksızın veya MEFV genindeki iki mutasyonun doğrulanmasıyla birlikte AAA ilişkili amiloidozun belirlenmesi (58).

Fenotip III: MEFV geninde iki mutasyon taşıyan sağlıklı bireyler, bazen artmış laboratuvar değerleri gösterebilir (59).

## **Ateş**

AAA da en karakteristik bulgulardan biri olup genellikle diğer klinik bulgularla beraber görülmektedir. Atak boyunca ateş çoğunlukla yüksek seyretmektedir. Ateş, 40 dereceye kadar bulabilir ve süresi 1-4 gün arasında devam edebilir, ancak çoğunlukla ilk 24 saatte düşmeye başlar (60).

## **Karın ağrısı**

En sık görülen semptomlardan biri karın ağrısıdır ve olguların %95'inde görülür. Karın ağrısı 1 ile 3 gün arası sürebilir ve çok şiddetli seyredebilir. Aniden başlayıp yaygın veya tek bölgede lokalize olabilir, bu durum bazı hastalarda, akut batın tablosu ile karışıp, gereksiz yere cerrahi işlem yapılmasına neden olabilmektedir (46).

## **Eklem tutulumu**

Eklem ağrıları, ateş ve karın ağrısından sonra en sık görülen üçüncü bulgulardandır. Eklem tutulumların %70 artrit, %30 olguda ise artralji şeklinde görülmektedir (61). Bu semptomların %75'i uzun süre yürüyüş gibi hafif egzersizler ve minör travmalar sonrası tetiklenebilir (62,63). Hastalar genellikle diz ve ayak bileği gibi en sık alt ekstremitte tutulumları ile başvurumaktadırlar, ancak kalça, omuz, temporomandibular ve sternoklaviküler gibi eklemlerde de tutulumlar görülebilir. Klinik bulgular arasında en uzun süren artritlerdir, genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur, ancak bazı hastalar da (%5-10) ataklar bir aydan daha uzun süren kronik artrit geliştiği görülmüştür (64). Eklem tutulumları non-erozivdir ve sekel bırakmadan iyileşirler (30,62,66). AAA hastalardan alınan sinovyal sıvı örnekleri bulanık, viskozitesi azalmış ve nötrofillerce zengin olarak görülmüştür. Ayrıca gram boyama ve kültür sonuçları negatif saptanır (62).

## **Göğüs ağrısı**

AAA tanılı hastaların yaklaşık %45' inde göğüs ağrısı görülür ve çoğunlukla ateş eşlik eder. Ağrı 1 ila 4 gün arası süren akut ve unilateral ateşli plevrit şeklindedir (65). Hastalar, ağrılı solunum şikayetleri ile başvurur ve plevral effüzyon gelişmesinden dolayı nefes sesleri etkilenen tarafta azalmış olarak saptanır. Plevral efüzyon atak sonrası 48 saat içinde hızlıca çözülür (67). Plörit ve M694V homozigotluğu arasında pozitif ilişki bulunmuştur (68). Retrosternal ağrıya sebep olan perikardit ise hastaların yaklaşık %2'sinde görülmektedir (20,69).

## **Erizipel benzeri eritem**

AAA'ya en özgü bulgularından biri erizipel benzeri eritemdir ve alt ekstremitelerde özellikle ayak bileğinde, ayak sırtı veya bacağın ekstansör yüzeyinde görülür. Erizipeli andıran bu lezyon sıcak, ödematöz ve ağrılı olup, 10-15 cm boyutlarında, ortalama 1-2 gün sürmektedir. Ayrıca ateş ve artritle beraber görülebilir. Nonspesifik makülopapüler döküntüler ve nodüler eritem nadir de olsa eşlik edebilir (65). Hücrel histopatolojik incelemede dermiste hiperemi, ödem ve polimorflardan zengin hücrel infiltrasyon görülür (70). Ayak bileğinde artriti olan ve 18 yaşından önce hastalık semptomları olan hastalarda erizipel benzeri eritemin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (20,53,71).

## **Skrotal Tutulum**

Çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülen tek taraflı akut skrotal atak, AAA olan hastaların %5'inde görülmektedir. Hastalar da 12-24 saat içinde kendiliğinden gerileyen kızarıklık, ağrı ve şişme gibi inflamasyon bulgular görülür (72). Skrotal atak abdominal atakla veya tek başına olabilir (73).

## **Vaskülit**

AAA hastalarında vaskülit sıklığı arttığı görülmüştür, bunlardan en sık görülen Henoch Schönlein purpurasıdır ve hastaların yaklaşık %5 inde görülebilir. Diğer sık görülen vaskülit tablosu ise poliarteritis nodosa (PAN)'dır. Çocuk veya adolesan

dönemlerinde ortaya çıkan PAN vakalarında mutlaka AAA açısından sorgulanmalıdır (74-77).

### **Kas Bulguları**

AAA hastalarında kas ağrıları sık görülen bulgularından biridir. Yaklaşık %20-40'ında hastalık seyri boyunca çeşitli kas bulguları ortaya çıkabilir (28,78). Özellikle fiziksel aktivite sonrası ortaya çıkan alt ekstremitte ağrıları, AAA'nın karakteristik klinik belirtilerindedir. Ortalama 2-3 gün sürebilen kas ağrılarında ateş veya akut faz reaktan yüksekliği eşlik etmez. Bu ağrıların sebebi olarak ağrı eşiğinin kronik hastalık sonucu azalmasına bağlı olarak düşünülmüştür (79).

### **Nörolojik Tutulum**

Nadir de olsa AAA hastalarında santral sinir sistemi tutulumu görülebilir. En sık bulgusu ise baş ağrısıdır. Nadiren de olsa demiyelinizan lezyonlar, aseptik menenjit, nonspesifik elektroensefalografi değişiklikleri ve psödötümör serebri gibi nörolojik bulgular gelişen vakalar bildirilmiştir (80).

### **Pelvik Tutulum**

İnflamasyona bağlı gelişebilen pelvik yapışıklar ve abdominal atak sonrası gelişen düşüklere bağlı olarak kadın AAA'lı hastalarında doğurganlık olumsuz yönde etkilenebilir (81,82).

### **Göz Tutulum**

Sklerit, pre-üveit, panüveit, papillit ve retinal kolloid gibi göz tutulumları, genellikle olgu sunumları şeklinde bildirilmiş (83).

### **Amiloidoz**

Amiloidoz normalde çözünür olan proteinin yanlış katlanması sonucunda fibriller halinde anormal protein yapısının (amiloid) hücre dışında, periferik sinirlerin ve organların etrafında ve üzerinde birikmesiyle oluşur. Bu birikimler bölgesel veya sistemik

olarak ortaya çıkabilmektedir. Amiloid tipik çift kırılma gösterir ve kongored boyama ile doku örneklerinde kolaylıkla tespit edilebilir. Bu birikimler zamanla etkilenen organların işlevlerinde kısıtlamalara, örneğin kardiyomiyopatiye, nefrotik sendroma veya otonom disfonksiyona yol açabilir.

Amiloidoz, tedavi edilmemiş AAA hastalarında hala korkulan bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir (46). Amiloidoz hastalığı olan hastalar genellikle semptomsuz bir proteinüri, nefrotik sendrom veya en kötü durumda böbrek yetmezliği ve yukarıda bahsedilen diğer komplikasyonlarla başvururlar (20). Amiloidoz gelişimi etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir.

Tedavi edilmeyen türk toplumunun %60'ında, kuzey Afrika Yahudilerin %75'inde AAA ilişkili (sekonder) amiloidoz geliştiği görülmüştür (84). Düzenli kolşisin alımı, akut atak periyodların sıklığını, ataklar arasındaki iltihaplanma belirteçlerini normallerin altına indirdiği ve nöbetler sırasında artışı azalttığı gösterilmiştir (58). İnflamasyonun iyi kontrol edildiğinden emin olabilmek için ortalama serum amiloid A (SAA) değerinin uzun vadede 10 mg/l'nin altında tutulması gerektiği düşünülür (55). Bu şekilde, amiloidozun gelişimi veya ilerlemesi engellenebilir. AAA'ya bağlı amiloidozun erken tanısını koymak için düzenli kan testleri, iltihap belirteçleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Ayrıca, idrar tahlili ile patolojik proteinüri açısından hastalar incelenmelidir (55). Amiloid açısından şüphelenilen hastalardan alınan doku örneklerinde amiloid fibril proteinlerinin görülmesi ile tanı konulmaktadır. Doku biyopsileri rektal mukoza, gingival doku, renal biyopsi ve abdominal yağ aspiratından alınmaktadır. Homozigot M694V mutasyonu olan AAA hastaların artrit, erizipel benzeri döküntü, amiloidoz ve yüksek doz kolşisin kullanım açısından yatkınlığın arttığı gösterilmiştir (85).

### **2.1.5 Laboratuvar bulguları**

AAA hastalığı için kesin tanı koydurucu bir laboratuvar parametresi yoktur. Ataklar sırasında akut faz reaktanları olan C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, SAA artışı ve bunlara ek olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve WBC (lökosit) de artış görülmektedir. Ataksız dönemde bu parametreler normal sınırlarda bulunmaktadır. Diğer yandan, negatif akut faz proteini olan albüminin, kısa atak süresi nedeni ile ataklar boyunca değişmeden kaldığı saptanmıştır. (28,72,75,86)

### 2.1.6 Tanı

AAA tanısı genellikle klinik bulgularla konur, özellikle etnik köken ve semptomlar açıkça belirgin olduğunda (87,88). Klinik olarak atipik vakalarda tanıyı doğrulamak için moleküler genetik testler ile doğrulanır. Bu testler tanıyı kolaylaştırır, hastalığın ciddiyeti ve amiloidoz riski hakkında bilgi sağlar. Bu nedenle genetik testler, genellikle destekleyici bir araç olarak kullanılır (88). AAA şüphesi olan hastalarda kolşisin kesilir ve buna bağlı olarak bir atağın tetiklenmesi durumunda, tanı da böylece teyit edilebilir (29,55).

Laboratuvar testleri genellikle lökositoz, yükselmiş akut faz proteinleri (ESR, CRP, fibrinojen, haptogloblin), artmış C3 ve C4 gibi kompleman faktörleri ve yükselmiş SAA seviyeleri gösterir. Bu laboratuvar parametreleri özellikle viral enfeksiyonlar veya fibromiyalji gibi farklı tanıları dışlamak için yardımcı olur. Nöbetler arasında, iltihaplanma belirteçleri tekrar normal aralıkta olmalıdır. Eğer bu durum gerçekleşmezse, bu AAA'nın kontrolsüz olduğunu veya daha ciddi bir hastalık formunu işaret edebilir (41,89).

AAA için özgül laboratuvar testlerinin eksikliği nedeniyle, tanı kriterleri önemli bir araç olarak kullanılır (41). Tel-Hashomer (Tablo 1) tanı kriterleri AAA tanı koymakta kullanılır. Bu kriterler Livneh ve ark. (Tablo 2) tarafından 1997 yılında detaylandırılarak günümüze kadar geçerliliğini korumaktadır, ancak her ülkeye tam olarak uygulanabilir değildir (90). Bu kriterlerin duyarlılığı ve özgüllüğü %95'in üzerinde olduğu belirtilmektedir (41,90).

AAA tanısını koymak için aşağıdaki kriterler kullanılır.

Tel-Hashomer kriterlerinden 2 major kriter veya 1 major ve 2 minör kriter varsa kesin tanı konur. Olası tanı için 1 major + 1 minör (90) gereklidir.

Livneh ve ark. tarafından detaylandırılan tanı kriterlerinde ise 1 major kriter veya 2 minör kriter veya 1 minör + 5 destekleyen kriter gereklidir.

**Tablo 1:** Tel-Hashomer tanı kriterleri

<b>Majör kriterler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Serozit ile birlikte olan ateş atakları</li><li>➤ Başka predispozan faktör olmaksızın amiloid gelişimi</li><li>➤ Kolşisin tedavisine iyi yanıt</li></ul>
<b>Minör tanı kriterleri</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Sadece ateş atakları</li><li>➤ Erizipel benzeri deri döküntüsü</li><li>➤ Ailede AAA hasta varlığı</li></ul>

**Tablo 2:** Livneh ve arkadaşlarının AAA tanı kriterleri (71)

<b>Majör kriterler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Peritonit</li><li>➤ Plörit (tek taraflı) veya perikardit</li><li>➤ Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)</li><li>➤ Tek başına ateş</li><li>➤ İnkomplet abdominal ataklar</li></ul>
<b>Minör kriterler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Göğüs ağrısı</li><li>➤ Eklem ağrısı (majör kriterler dışında)</li><li>➤ Egzersize bağlı bacak ağrısı</li><li>➤ Kolşisin tedavisine iyi yanıt</li></ul>
<b>Destekleyen kriterler</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Ailede AAA öyküsü</li><li>2. Uygun etnik köken</li><li>3. 20 yaş öncesi başlama</li><li>4. Ağır, yatak istirahati gerektiren atak</li><li>5. Kendiliğinden geçmesi</li><li>6. WBC, ESR, SAA, fibrinojen düzeylerinden bir daha fazlasında patolojik sonuçlar ile seyreden geçici inflamatuvar yanıt</li><li>7. Aralıklı proteinüri, hematüri</li><li>8. Apendektomi veya tanısal laparotomi öyküsü</li><li>9. Ailede akraba evliliği olması</li></ol>

Yalçınkaya ve ark., çocuklar için yeni tanı kriterleri önerdi. Şu anda, bu kriterler sadece MEFV geninde iki mutasyon taşıyan türk çocukları için geçerlidir. Kesin tanı için Tablo 3'de belirtilen beş kriterden en az ikisinin mevcut olması tanıyı koydurur.

**Tablo 3:** Çocuklar için AAA yeni tanı kriterleri

1. Ateş
2. Karın ağrısı
3. Göğüs ağrısı
4. Artrit
5. Ailede AAA öyküsü

Ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artrit belirtilerinin en az 3 kez 6 -72 saat arasında süren ataklar halinde çıkması gerekmektedir (41,91).

### 2.1.7 Tedavi

AAA tedavi hedefi öncelikle atakları önlemek, kronik inflamasyonu azaltmak, inflamatuvar belirteçleri normal aralıkta tutmak ve amiloidoz ve diğer uzun vadeli komplikasyonların oluşumunu engellemektir (92). Tedavi, başlıca olarak 1972'den beri günlük olarak kolşisin alımından oluşmaktadır (88,93). Kolşisin, hücre çekirdeğinin bölünmesini engelleyen ve anti-inflamatuvar ile ağrı kesici özelliklere sahip bir bitki alkaloididir. Sonbahar çiğdemi tohumlarından elde edilir ve AAA, Gut ve Behçet hastalığı gibi durumlarda kullanılır (94,95).

Kolşisin, atakların tekrarlanmasını etkili bir şekilde önleyebilir ve inflamatuvar belirteçleri düşürerek amiloidoz gibi kronik komplikasyonların oluşumunu engelleyebilir (55,96-98). Bu nedenle, AAA teşhisi konulan her hastaya kolşisin ile profilaksi önerilmektedir (41,89). Başlangıç dozu, yavaşça artırılabilen tüm 10 yaş üstündeki hastalarda 1,0-1,5 mg/gün olarak verilir (55,98). Atak sayısı devam ederse veya subklinik inflamatuvar belirteçler yüksek kalırsa, yetişkinlerde kolşisin dozu günlük 3 mg'a veya maksimum tolere edilebilir doza çıkarılmalıdır (55).

Kolşisin tedavisinin yan etkileri genellikle ishal, bulantı ve kusmadır (55,100). Bununla birlikte, aşırı dozda alınması durumunda hayati tehlikeli bir zehirlenmeye yol açabilir. Gastrointestinal rahatsızlıkları azaltmak için günlük doz birden fazla doza bölünebilir, doz kısa süreli olarak azaltılabilir veya antidiyaretikler veya spazmolitikler yardımcı olarak kullanılabilir (55). AAA için terapötik kolşisin dozu 1,5 mg/gün'dür. Bu doz, başlangıçtaki serum kreatinini 1,5 mg/dl'nin altında olan hastalarda özellikle böbrek koruyucu etkiye sahiptir. Bu dozla üremik bir aşamanın ortaya çıkışı onlarca yıl ertelenebilir (100). Ancak buna ek olarak hastanın tedaviye iyi bir uyum da gereklidir.

1986'dan beri, düzenli ve sürekli kolşisin alımının amiloidozu önleyebileceği ve genellikle var olan proteinüriyi stabilize edebileceği veya nadiren azaltabileceği fark edildi (100,101). Üremik bir aşamaya gelindiğinde, kolşisin tedavisinin artırılması bile, sonraki yıllarda böbrek yetmezliğine kadar olan kötüleşmeyi durduramaz (100).

AAA hastalarının %5'ine kadarı, kolşisin tedavisine yanıt vermez veya yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalır (22). Kolşisin'e yanıt vermeyenler, günde en az 2 mg kolşisin veya maksimum tolere edilen dozun altı ay boyunca alınmasına rağmen hala ayda bir veya daha fazla atak geçiren hastalar olarak tanımlanır (55). İyi uyuma ve maksimum kolşisin tedavisine rağmen hastalığı yeterince kontrol altına alamayan hastalarda kombinasyon tedavileri önerilir. Anakinumab ve rilonasept gibi IL-1  $\beta$  antagonisti refrakter hastalarda terapi seçenekleri olabilir (55,95). Canakinumab ile bir IL-1  $\beta$  antagonist, 2016'dan beri AAA tedavisi için onaylanmıştır (102).

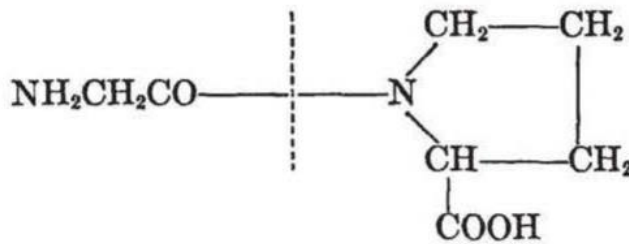
Diğer tedavi seçenekleri arasında eklemleri etkileyen hastalarda başarılı bir şekilde kullanılan anti-Tümör Nekroz Faktör (anti-TNF) inhibitörleri ve tocilizumab (anti-IL-6 antikor) yer almaktadır (55,103). Thalidomid de bir süre kullanılmış, ancak yan etkileri nedeniyle artık AAA tedavisinde kullanılmamaktadır (104). Tüm alternatifler, amiloidoz riskini azaltmak için her zaman kolşisin ile birlikte kullanılmalıdır (55,98).

## 2.2. Prolidaz

### 2.2.1.Prolidazın Tanımı ve Özellikleri

Prolidaz (peptidaz D), PEPD geni tarafından kodlanan bir sitozol metalloproteazıdır. Bu enzim, C-terminal prolin veya hidroksiprolin içeren imidodipeptidleri ayırabilen tek enzimdir. Hidrolazlar sınıfına ait olan prolidaz uluslararası sınıflandırma tablosuna göre EC 3.4.13.9 hidrolazlar sınıfında yer alan hemodimerik, sitoplazmik bir metalloenzimdir (105,106). C-O, C-N, C-C ve fosforik anhidrit bağına sahip bazların hidrolizini kataliz etmektedir. İminopeptidaz, prolin dipeptidaz ve peptidaz D isimleri ile de bilinen prolidaz, bilinen tüm diğer proteazlardan farklı olarak monomer yapıda değil dimer yapıda katalitik aktiviteye sahiptir (107).

1937'de, Bergmann ve Fruton, domuz bağırsak mukozası artıklarındaki aminopeptidaz ve karboksipeptidaz aktivitelerini inceleyerek çığır açan bir keşif yaptılar. Daha önceden bilinen enzimlerden farklı olarak, glisin-prolin dipeptidinin başka bir enzim aracılığıyla hidroliz edildiğini buldular. Bu enzim, prolidaz olarak tanımlandı ve peptit bağının hidrolizinde benzersiz bir özelliğe sahipti, imino azotuna bağlı bir peptit hidrojeninin bulunmaması, diğer peptit bağlarından ayrılan bir özelliktir.



**Şekil 1:** Prolidazın etkilediği glisin-prolin dipeptidi ve hidrojeni olmayan peptit bağı

Prolidaz I ve II şeklinde iki izoenzim bulunur. Bu iki izoenzim substrat spesifitesi ile bazı kimyasal özellikler açısından farklılık gösterirler (110).

	Prolidaz I	Prolidaz II
Karaciğer	53	47
Böbrek	62	38
İleum	53	47
Jejunum	53	47
Duadenum	42	58
Pankreas	22	78
Mide	42	58
Dalak	52	48
Beyin	36	64
Beyincik	44	56
Kalp	37	63
İskelet kası	34	66
Eritrositler	51	49

**Şekil 2:** İnsan prolidaz I ve prolidaz II izoenzimlerinin farklı dokulardaki dağılım oranları (%) (111)

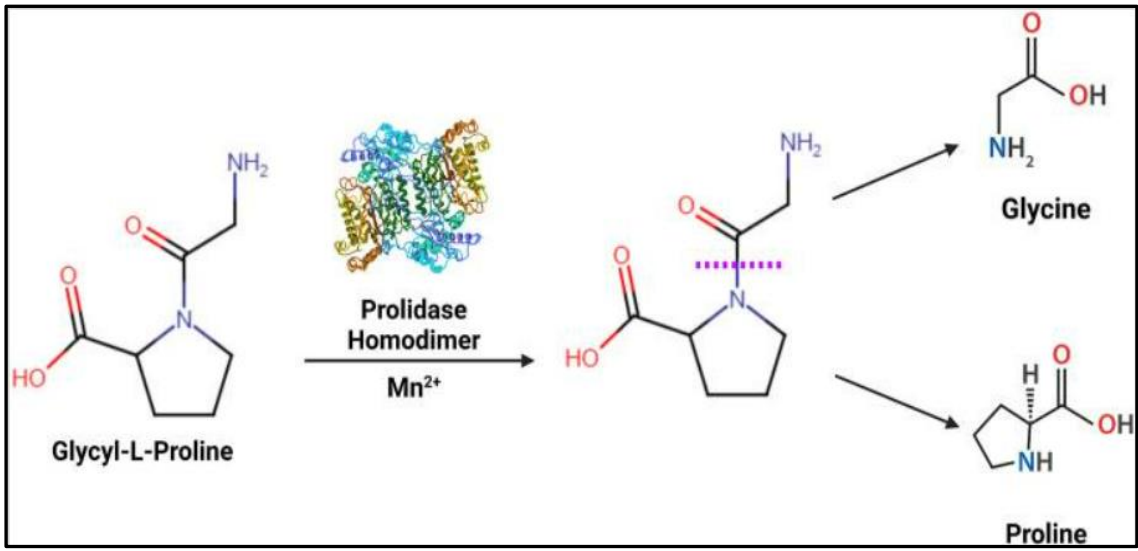
Tüm insan dokularında prolidaz I bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar, prolidaz I'in tüm iminodipeptitlerle reaksiyona girmesine rağmen glisin-prolin dipeptitini tercih ettiğini göstermektedir. Öte yandan, prolidaz II'nin en yüksek aktiviteyi metionilprolin'e karşı sergilediği bulunmuştur, ancak glisin-prolin dipeptidine karşı düşük bir aktivite göstermektedir. (112,113).

Keşfedildiği zamanda önemi net olarak bilinmeyen prolidazın beyin, kas, eritrosit, ince barsak mukozası, uterus ve serum gibi birçok dokuda bulunmaktadır. Ayrıca yara iyileşmesi, anjiyogenez, inflamasyon, karsinogenez, embriyonik gelişme, hücre göçü ve hücre farklılaşması gibi olaylarda ciddi rol alan bir proteindir (114, 115).

### 2.2.2. Prolidazın Yapısı

Katalitik aktivite gösterebilmeleri için prolidazlar dimer yapı göstermelidirler, diğer tüm proteazlar monomer yapıdadırlar (116). Glikoprotein yapısında olan prolidazlar yaklaşık %5 civarında karbonhidrat içermektedirler. Prolidazın saptanan sekonder yapısında %33 oranında  $\alpha$ -heliks, %41 oranında ise  $\beta$ -tabakalı şekilde ve yaklaşık 30 potansiyel beta bağlantı bölgelerine eşit dağılmış hidrofobik ve hidrofilik bölgeler bulunmaktadır. Bilinen diğer proteinlere bezemeyen prolidaz enzimin primer sırasının yaklaşık %30 oranında F1-ATPaz'ın  $\alpha$  ve  $\beta$  subünitelerinin sırasına benzerlik gösterdiği görülmüştür (117, 118).

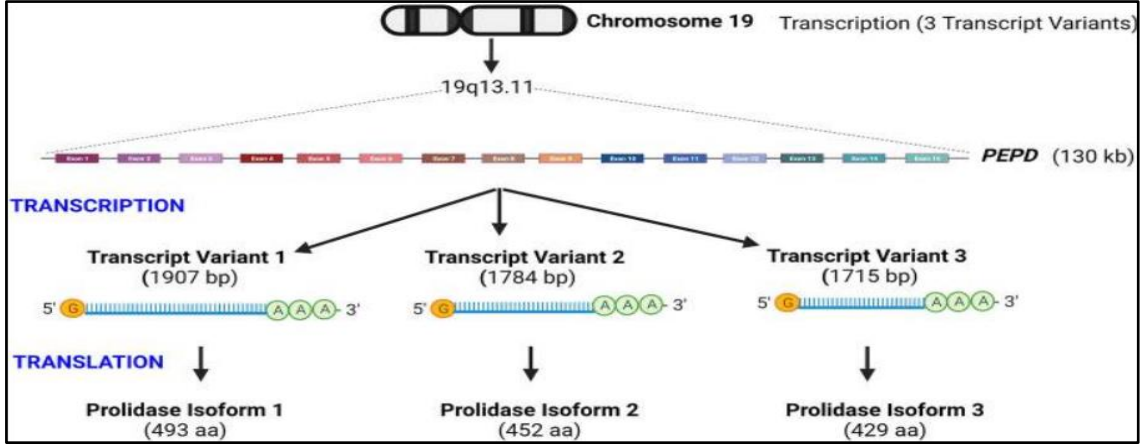
Prolidaz enzimin aktivitesi manganez (Mn) ile 5-10 kat arttırıldığı saptanmıştır (117). Enzimin maksimum aktivitesi için  $Mn^{+2}$ 'ya ihtiyaç vardır. Buna ek olarak enzimin aktif merkezinde arjinin ve anyonik amino asit artıklarına ihtiyaç duyulmaktadır (117). 1992 yılında yapılan çalışmada her monomer için iki aktif bölgenin bulunduğu tespit edilmiştir. Bu iki bölgenin substrat spesifikliği açısından ve  $Mn^{+2}$  ile preinkübasyon ortamındaki aktivasyonunda da farklılık gösterilmiştir (116). Prolidaz enzimi için ideal Ph 7,6-7,8' dir. İzoelektronik noktanın pH'sının ise 4,4-4,5 bulunmuş olması yapıdaki asidik aminoasitlerin varlığını göstermektedir (116).



Şekil 3: Prolidazın alanin-prolin dipeptidine bağlanmasının şeması

### 2.2.3. İnsan Prolidazının Primer Yapısı ve Gen Lokalizasyonu

Prolidaz geni, insanlarda kromozom 19'un kısa kolunda bulunur (19p 13,2 bölgesi) ve PEPD olarak simgelenir ve cDNA'sı 1482 baz çiftinin okunması ile oluşmaktadır, bu da toplamda 493 amino aside denk gelmektedir (119).



Şekil 4: Prolidaz genini içeren kromozom (120)

#### 2.2.4. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi

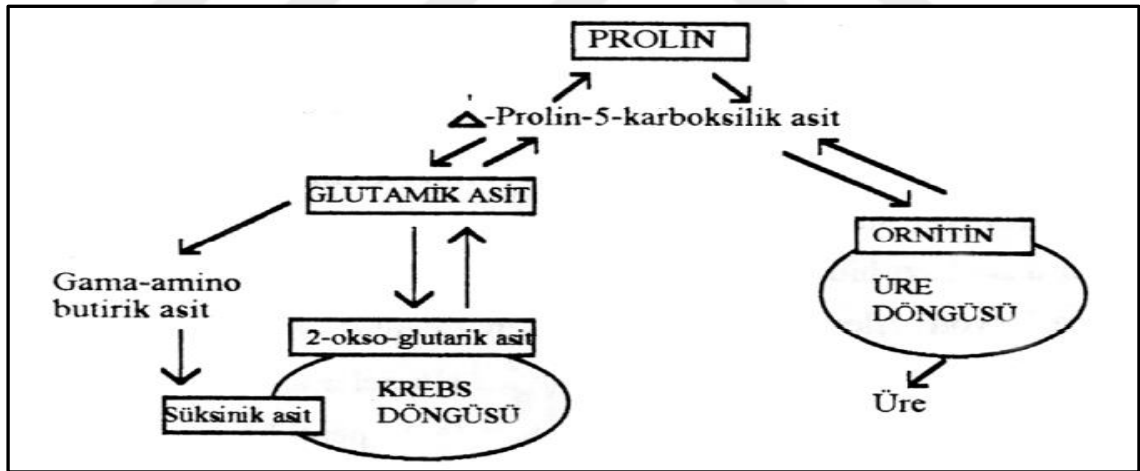
C terminal bölgelerinde prolin veya hidroksiprolin bulunduran dipeptitlere özel hidrolaz olmasından dolayı kollajen yıkımında yerini almaktadırlar. Matriks metalloproteinazların (MMP) aktivasyonu ile başlayan kollajen yıkımı, prolidazlar tarafından küçük protein ve peptidlere varana tek parçalanır. Peptit zincirindeki bağlar endopeptidazlar tarafından kırırken, N ve C terminallerindeki aminoasitler kalıntıları ekzopeptidazlar tarafından ayrılır. Yüksek miktarda prolin içeren prolidaz prokollajenin yıkımı ve prolinin tekrar kollajen yapımına katılmasında rol oynadığından, kollajen metabolizmasında hız kısıtlayıcı basamak olarak kabul edilmektedir (121, 122).

Kollajenin %33'ü glisin, %20-25'i prolin ve hidroksiprolin, %5-11'i lizin ve hidroksilizin aminoasitlerinden oluşmaktadır. Yara iyileşmesi ve inflamasyon da rol alan kollajen, kemik, diş ve bağ dokusunun temel iskeletini de oluşturmaktadır. Preprokollajen olarak ribozomlarda başlayan sentez, sonrasında sitozolde prokollajene dönüşür ve son olarak hücre dışı bölgede kollajen oluşumu olarak sonlanır. 15 tipi bulunan kollajen birçok dokuda fibroblastlarca sentezlenmektedirler. Fibriller kollajenler olarak adlandırılan tip I, II, III, V ve XI kollajenler, birbiri etrafında sarılarak ip benzeri yapı oluşturan alfa zincirleri olarak adlandırılan üç polipeptit oluşturmaktadır. Her üç pozisyondan birinde bulunmakta olan glisin polipeptit yapılarında en küçük aminoasitdir. Birçok protein türünden farklı olarak üçlü heliks yapısının olması ve kollajenin hidroksiprolin ve hidroksilizin içermesi, dayanıklılığını sağlamada önemlidir. Kollajenin 50-300 gün

arasında değişebilen yarı ömrü vardır, bu durum büyüme, doku yapımı, gelişme ve yara iyileşmesi gibi durumlarda değişkenlik gösterebilir.

Kollajenin amino ucuna yakın bir bölgesine MMPaz'ların (kollajenazlar) nötral pH' da bağlanmasıyla kollajen yıkımı başlar. Kollajenazlar fibroblast, osteoblast, kondrosit ve endotelial hücrelerden proenzim şeklinde salınmaktadır. Plazminle aktive olmasına takiben çapraz bağlı kollajeni parçalayarak iki adet küçük sarmal yapıda molekül açığa çıkarmaktadırlar. Kuvvetli bağlar içermeyen bu küçük moleküller kolaylıkla daha küçük peptitlerle veya serbest aminoasitlere proteazlar tarafından parçalanmaktadır (123, 124).

Hidroksiprolin idrarla atılırken, prolin tekrardan döngüye katılmaktadır ve yeni protein sentezinde kullanılır (123). Glutamat veya ornitinden reversible bir reaksiyonla prolin sentezlenebilir, ya da glutamat ve ornitine dönüşebilir. Prolidaz enzimi tarafından endojen ve ekzojen proteinlerden prolinin koparılması en önemli kaynaklarından biri olarak bilinmektedir (125, 126).



Şekil 5: Prolinin metabolik yollarla bağlantısı (127)

Kollajendeki aminoasitlerin %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturmasından dolayı prolidaz kollajen yıkımında önemli bir yer almaktadır. Hücre içi protein yıkımının son basamağında büyük bir rol oynayan prolidaz, yüksek miktarda prolin içeren prokollajenin yıkım aşamasında ve prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında katkısı yüksektir (114).

Ayrıca C-ucunda prolin veya hidroksprolin içeren bileşiklerin yıkımını hızla katalizleyen, prolini tekrar döngüye dahil eder. Bununla birlikte yeni protein sentezinde kullanılmasına neden olan tek enzim olduğundan kollajen döngüsünü göstermede yüksek spesifiteye sahiptir (116,128).

Çalışmalarda oksidatif stres, kollajen yapım ve yıkımı ile serum prolidaz aktivitesi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ayrıca kronik hepatitte, diyabetik nefropatide, metabolik sendromda ve behçet hastalığında serum prolidaz aktivitesinin arttığı, ankilozan spondilit, sistemik skleroz, keratokonus, dekompanse siroz, silikozis miyeloproliferatif hastalıklarda ve dismatüre bebeklerde azaldığı gösterilmiştir (129).

Prolidaz aktivitesinde artış olduğunda aynı zamanda sitoplazmada da prolin miktarında artış gelişir. Yükselen prolin konsantrasyonu yine kollajen biyosentezinde kullanılarak düşürülmektedir. Bundan dolayı artmış kollajen biyosentezine artmış prolin biyosentezi eşlik eder (130). Kollajen biyosentezin inhibisyon durumunda ise mitokondride flavin bağımlı prolin dehidrogenaz (PRODH) aracılığıyla prolin-5-karboksilat (P5C) elde edilerek artmış prolin potansiyeli azaltılır (131). Bu işlem sırasında elektronlar adenozin trifosfat (ATP) sentezleyen elektron taşıma zincirine taşınır veya oksijen miktarı azaltılarak reaktif oksijen türlerini (ROS) üretilir. Genellikle düşük glukoz stresi altında meydana gelen ilk durumda, PRODH aktivasyonu, enerji elde edilmesi ve yaşamını sürdürmek için 51 ATP üretir (132, 133). Ayrıca prolininin P5C'ye dönüşümü esnasında (yeterli glukoz varlığında) ROS üretimi gerçekleşir. Mitokondri ve sitoplazma arasında bu şekilde bir prolin-P5C döngüsü, ROS oluşumundan ve apoptoz indüksiyonundan sorumlu olabilir (134).

### **2.2.5 Prolin ve Hidroksprolin Reaktif Oksijen Türleri ile İlişkisi**

Prolidino halkasına hidrojen atomunun eklenmesi ile meydana gelen ve iminoasit olarak adlandırılan prolin ve hidroksprolin, esansiyel olmayan aminoasitler grubundadır. Ayrıca bu aminoasitin glutamatın halka yapısında bir türevi vardır. Diğer aminoasitlerden farklı olarak yan zinciri radikal grubun hem amino grubuna hem de  $\alpha$ -karbon grubuna bağlanarak siklik bir yapıya neden olur. Prolinin siklik yapısı polipeptid omurganın yapısal durumunu sınırlamasına katkı sağlar ancak hiçbir fonksiyonel grup içermez ve bundan dolayı hidrojen bağına veya peptid bir bağın stabilizasyonuna

katılması mümkün olmaz. Böylelikle  $\alpha$ -heliks ve  $\beta$ -tabakalı sekonder yapılarıyla uyumlu olmayan tek aminoasit prolin dir. Hidroksiprolin protein yapısındaki peptide bağlı prolinin hidrosillenmesi ile oluşur (119).

İç mitokondriyal zarıyla ilişkili PRODH, prolinin P5C'ye dönüşümünü katalize eder (131, 135). Bu işleme sekonder elektronlar ATP sentezleyen elektron transport zincirine taşınır veya oksijeni doğrudan azaltarak ROS üretirler (136). Çoğunlukla azalmış glukoz stresi altında gerçekleşen ilk olayda, PRODH aktivasyonu enerji elde edilmesi ve sağkalım için ATP üretir (132, 137). İkinci döngüde ise ROS oluşumuna bağlı hem intrinsik hem de ekstrinsek apoptotik yollar indüklenir (138-141).

### **2.2.6. Prolidazın Hastalıklarla İlişkisi**

Goadma tarafından 1968 yılında ilk olarak tanımlanmış olan prolidaz eksikliği, otozomal resesif geçiş gösteren ve insidansı 1-2/1000000 olan, nadir görülen bir metabolik bozukluktur (117). Bu hastalarda sık görülen belirtiler ise kronik bacak ülseri, mental retardasyon, karakteristik yüz görünümü ve fazla miktarda iminodipeptidüri olup bunlara ek olarak splenomegali, sinüzit, otitis media, anemi ve gama globulinlerin artması gibi durumlar da görülebilmektedir (124). Prolidaz enzim eksikliğinde idrarla 1-6 gr/gün kadar izole prolin kaybı olup diğer aminoasitlerin kaybı ise çok daha az miktardadır. Prolidaz seviyesi bu hasta gurubunda sağlıklı bireylere oranla yaklaşık %50 daha az bulunmuştur (117). Tanısın da eritrosit, lökosit ve deri fibroblast kültüründe prolidaz aktivite ölçümü yapılabilmesine ek olarak idrarla atılan iminodipeptidlerin ölçümü yöntemi de kullanılabilir (113).

Ancak bu hastalığın henüz kesin ve etkin bir tedavisi bulunamamıştır. Günlük topikal uygulanan L-prolin ve glisin ayak ülserlerinde gerilemeye, yemeklerle alınan manganez ve askorbik asitin (C vitamini) ise hem deri lezyonlarında iyileşmeye hem de iminodipeptidüri miktarında azalmaya neden olmaktadır (117). Ancak diyete prolin eklenmesi veya prolidaz aktivitesi normal olan eritrositlerin hastalara transfüzyonu, cilt belirtilerinde iyileşmeye sebep olmaz.

Genetik hastalıklardan olan miyotonik distrofi ile prolidaz genindeki bir patolojinin birbiriyle ilişkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır. Yapılan diğer

çalışmalarda SPEA'nın diyabetes mellitus, siroz ve sistemik skleroderma gibi hastalıklarda oldukça düşük olduğu görülmüştür (142). Bunlara ek olarak birçok başka hastalığın SPEA ile ilişkisi araştırılmıştır ancak bu çalışmaların daha kalabalık hasta gruplarıyla ve yapılan farklı çalışmalarla desteklenmesi ve geliştirilmesi gerekmektedir.

Özellikle fibrozisin erken döneminde olan kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde, SPEA'nın arttığı gösterilmiştir. Bundan dolayı fibrotik süreçleri değerlendirmede fayda sağlayabileceği düşünölmüştür (143). Bunun kanıtı olarak gösterebileceğimiz ve ölkemizde yapılan bir çalışmada SPEA'nın, non alkolik steatohepatit (NASH)'li hastalarda, kontrol gruplarına nazaran anlamlı derecede artmış olarak saptanmıştır (144). Akciğer kanseri, meme kanseri, pankreas kanseri, evre 1 endometriyum kanseri, mide kanseri ve over kanseri gibi bazı malignitelerde de SPEA yüksek bulunmuştur (145-147). Yazarlar SPEA skleroderma hastalarında düşük olduğunu tespiti etmiş ve sebebinin kollajen turnoverinin azalması, sentezin artıp yıkımın azalmasına bağlı olabileceğini öne sürmüşler. Çelik ve ark. (145) tarafından yapılan bir çalışmada, karaciğerinde sirozun gelişmesiyle kollajen metabolizmasının değiştiğini ve siroz hastalarında SPEA'nın kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını saptamışlar. Güven ve ark. (148) tarafından psöriazis hastalarında ise SPEA'nın kontrol grubuna göre artmış olarak saptamış ve psöriazis hastalarında bulunan SPEA yüksekliğinin fibroblastlardaki kollajen sentezi ile ilgili olabileceği düşünölmüş. Uçar ve ark. (149) tarafından yapılan çalışmada ankilozan spondilit ve romatoid artrit hastalarında SPEA'ı sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuşlar. Bu durumun iki romatolojik hastalıkta da görölen azalmış fiziksel fonksiyonlarla ilişkili olabileceği düşünölmüş.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın etik yönü

AAA hastalığı olanlarda SPEA ile ED ve kardiyak fonksiyonlar arasında ilişkinin araştırılması başlıklı tez çalışması Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alındıktan (04/01/2024 tarihli, Karar No:2023-153) sonra başlandı.

#### 3.2. Çalışma grubu

Yaptığımız kontrollü klinik kesitsel gözlemsel çalışmada yaş aralığı 18-65 olan, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ve Nefroloji polikliniklerine başvuran ve takip edilen toplam 112 katılımcı dahil edildi. Çalışma öncesinde etik kurul onayı alındı ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışmaya alınan katılımcıların tümüne yapılacak olan testler, bu testlerde kullanılacak olan yöntemler hakkında bilgi verildi. Tüm katılımcılardan testlerin uygulanabilmesi ve fizik muayenelerin yapılabilmesi için gerekli yazılı onam belgesi alındı. Hastaların isim, soy isim, yaş, cinsiyet ve diğer demografik özellikleri kaydedildi. Testlerin yapılacağı gün sabahında, 8 saatlik açlık sonrasında hastaların boy (metre cinsinden) ve ağırlıkları (kg cinsinden) ölçüldü ve kaydedildi. Vücut kitle indeksler (VKİ) kilogram olarak ağırlık, metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünerek hesaplandı. Araştırma grupları 2 gruba ayrıldı; kontrol grubu, AAA tanısı ve kronik hastalığı olmayan, iç hastalıkları veya nefroloji polikliniğine başvuran ve rutin kan tahlili istenen gönüllülerden, hasta grubu ise Tel-Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı ile nefroloji ve iç hastalıkları polikliniğinde takipli olan hasta grubundan oluşmaktadır. Katılımcıların ayrıntılı fizik muayeneleri, rutin takipte kullanılan laboratuvar testleri, eşlik eden ek hastalıkları, ilaçları ve alışkanlıkları kaydedildi. Katılımcılara ayrıca ultrasonografik olarak subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde KİMK ölçümü, ED değerlendirilmesinde brakial arter akış aracılı dilatasyon (FMD) ve

kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi için de ekokardiyografi (EKO) yöntemi kullanıldı. SPEA'nın analizi için rutin alınan kanlarla birlikte alınan kanlardan ayrılan serum örneğinden yapıldı.

### **3.2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri**

Araştırmaya bilinen alkol ve sigara bağımlılığı, intravenöz ilaç kötüye kullanımı, gebelik, malignensi, aktif enfeksiyon, diyabetes mellitus, karaciğer ve akciğer hastalığı, kolajen doku hastalığı, otoimmün hastalıklar, koroner arter hastalığı, amiloidozu, IL-1 $\beta$  antagonistleri ve antioksidan/antiinflamatuvar ilaç kullanımı olmayan katılımcılar dahil edildi.

### **3.3. Katılımcılarda Değerlendirilen Biyokimyasal Parametreler**

Katılımcılardan değerlendirme amaçlı en az 8 saatlik açlık sonrası kan parametreleri; CBC, glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin (kre), tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), albumin, sodyum, potasyum, lipid profili (total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein, trigliserit, tam idrar mikroskopisi ve/veya spot idrar protein ve kre, ESR, fibrinojen, CRP bakılmıştır.

#### **3.3.1. Serum Prolidaz Düzeyinin Ölçümü**

SPEA manuel olarak ölçülmüştür. Alınan kanlardan 5 mL'si biyokimya tüpüne alınarak 30 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edildi ve ayrılan serum analiz edilene kadar -80 C<sup>0</sup> de muhafaza edildi. Analiz günü çözdürülen serum örnekleri tekrar santrifüj edildi. Serum örneği 1 mmol/L indirgenmiş glutatyon (GSH) ve 50 mmol/L MnCl<sub>2</sub> içeren 50 mmol/L pH 7,0 Tris Hidroksi klorit (TrisHCl) tamponu ile seyreltildi ve aktive edildi, ardından 37°C'de 30 dakika boyunca inkübe edildi. Enzim-substrat madde inkübasyonu, 144 mmol/L glisin-L-prolin, 50 mmol/L MnCl<sub>2</sub> ve 1 mmol/L GSH içeren 50 mmol/L pH 7,8 Tris-HCl tamponu ile 37°C'de 5 dakika süreyle gerçekleştirildi. SPEA'yı pH değişikliği ile inhibe etmek için hemen glasiyal asetik asit (GAA) eklenmiştir. Ninhidrin reaksiyonu için, 50 mmol/L pH 7,8 Tris-HCl tamponu ve ninhidrin reaktifi (30 g/L ninhidrin, 0,5 mol/L

ortofosforik asitle (OPA) hazırlandı) pipetlenmiş, vortexlenmiş ve 90°C'de 20 dakika boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyonun sonunda, 2 örnek hemen buzlu su içinde tutuldu ve absorbanslar, substrat eklenmeyen örnek boşa karşı spektrofotometrede 515 nm dalga boyunda ölçüldü. Ölçülen prolin konsantrasyonları standart olarak kullanılan 5 mg/dL'lik L-prolin ile karşılaştırılarak SPEA, 1 dakikada oluşturan U/L prolin cinsinden hesaplanmıştır.

### 3.3.2. Kullanılan Gereçler

Otoklav, inkübatörler, santrifüj, mikrosantrifüj, manyetik karıştırıcı, hassas terazi, pH metre, buzdolabı, -20 ve -80 °C'lik derin dondurucular, vorteks, çalkalayıcı, farklı boyutlarda tüpler, enjektörler, pastör pipetleri, otomatik pipetler, otomatik pipet uçları, güç kaynağı, pastör fırını, ependorf tüpler, spektrofotometre, buz makinesi, mikrodalga fırın, distile su cihazı ve etüv. İnsan rekombinant prolidaz, trizma bazı, MnCl<sub>2</sub>-4H<sub>2</sub>O, GSH, Triton X-100, gly-pro, prolin, hidroklorik asit (HCl), trikloroasetik asit (TCA), GAA, OPA ve ninhidrin, spektrofotometrik SPEA analiz yöntemleri için kullanıldı. Tüm kimyasallar analitik kalitedeydi.

### 3.4 Kardiyak ve Endotel Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Kan örneklerinin toplanmasını takip eden hafta boyunca, katılımcıların KİMK, EKO ve FMD değerlendirmeleri ultrasonografi ile yapıldı. Bu ölçümler için, kardiyojloji kliniğinde bulunan Toshiba SSA-240 (Toshiba, Tokyo, Japonya) Ultrason cihazı ve 7.5 MHz'lik lineer dizi transdüser kullanıldı. Ölçümler, hastaların sırtüstü pozisyonda yatarken, baş hafifçe ekstansiyondayken, her iki ana karotis arterin bifurkasyonunun yaklaşık 1 cm proksimalinden bilateral olarak anterior ve posterior duvarlarında intima tabakasının görüldüğü yerde yapıldı. Üç ölçüm alındı ve rastgele seçilen bölgeden elde edilen üç ölçüm değerinin aritmetik ortalaması kullanıldı. KİMK ile subklinik ateroskleroz varlığı incelenmiştir. FMD yöntemi ile ise ED varlığı değerlendirilmiştir. FMD ölçümleri, 4 saatlik açlık sonrası ve öğleden sonra sessiz bir odada gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların en az 6 saat sigara içmemesi sağlanmıştır. Ölçüm için brakial arter tercih edilmiştir. FMD değerlendirmesi, nondominant kol üzerinde brakial arterden ultrasonografik ölçüm tekniği kullanılarak yapılmıştır. Hastalara, işlem öncesi egzersiz yapmamaları önerilmiştir. İşlem öncesi, hastaların 25°C sıcaklıkta on dakika

boyunca istirahat etmeleri sağlanmıştır. Sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülmüş ve işlem başlatılmıştır. Sırtüstü pozisyonda yatırılan hastaların brakial arteri, antekübital fossada palpe edilmiş ve en iyi görüntünün alındığı bölgede uzunlamasına görüntülenmiştir. Brakial arterin çapı, diyastol sonunda üç kez ölçülmüş ve bu ölçümlerin ortalaması alınarak bazal brakial arter çapı kaydedilmiştir. Arter akımının tam olarak kesilmesi için manşon basıncı 200 mmHg'ye veya hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkarılmış ve manşon 5 dakika süreyle bu pozisyonda tutulmuştur. Manşon indirildikten 60 saniye sonra, brakial arterin görüntüleri alınmıştır. Üç farklı ölçümün ortalaması, akımdan sonra brakial arter lümen çapı (endotel bağımlı vazodilatör cevap=EBVC) olarak kaydedilmiştir. FMD, bazal damar çapına (BDÇ) göre yüzde artış olarak ifade edilmiş ve  $FMD = [(EBVC - BDÇ) / BDÇ] \times 100$  formülü ile hesaplanmıştır. SVDD değerlendirmesi için erken (E) ve geç (A) sol ventrikül dolun oranı, izovolemetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ve EDT ölçülmüş ve bu 3 değerden en az 2 sinin bozuk gelmesi halinde, SVDD bozukluğu lehine yorumlanmıştır.

### 3.5. İstatistiksel Yöntem

Araştırmanın veri analizi SPSS (Versiyon 23.0, SPSS Inc, Chicago, IL, ABD, Lisans Hitit Üniversitesi) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılan sürekli değişkenler, ortalama  $\pm$  standart sapma ile ifade edilirken, normal dağılmayan sürekli değişkenler median (25.-75. çeyreklik) ile gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için normal dağılan sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t-testi kullanılırken, normal dağılmayan sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için normal dağılım gösteren gruplarda Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen gruplarda ise Spearman korelasyon analizi yapıldı. Değişkenler arasındaki neden-sonuç ilişkisini göstermek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık sınırı için  $P < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Araştırmaya katılan 112 katılımcının 39'u (%34,8) kontrol gurubu, 73'u (%65,2) AAA hastalarından oluştu. Hasta gurubunun 34'ü (%46,6) erkek, 39'u kadından (%53,4) oluşmaktaydı. Kontrol grubunda iste 19'u erkek (%48,7), 20'si kadın idi (%51,3). AAA hastalarının büyük çoğunluğunun atak sayısı az ve kolşisin tedavisine uyumlu olanlardan oluşmaktaydı (%86,7) ve yaş ortalaması  $38\pm 12$  idi. Kontrol grubun yaş ortalaması ise  $39\pm 3$  idi. Grupların cinsiyet dağılımları, yaş ortalamaları ve VKİ istatistiksel olarak benzerdi ( $P=0,931$ ;  $P=0,829$ ,  $P=0,266$ ). Hasta gurubunda ESR ( $P=0,005$ ), WBC ( $P=0,029$ ), CRP ve fibrinojen ( $P<0,001$ ) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. SPEA hasta grubunda kontrol gurubuna istatistiksel olarak daha yüksekti ( $P=0,032$ ). Total kolesterol ( $P=0,003$ ), LDL ve HDL ( $P=0,002$ ) AAA hastalarında anlamlı yüksek bulundu. Diğer biyokimyasal parametreler açısından her iki grup arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi. Gruplar arasında demografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılmasına ilişkin ayrıntılı veriler Tablo 4' de gösterildi.

**Tablo 4:** Hasta ve kontrol grupların demografik ve biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

	<b>Hasta grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
Yaş, yıl	38 ± 12	39 ± 3	0,931**
Kadın, n (%)	39 (%53,4)	20 (%51,3)	0,829**
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	25,37 ± 4,48	26,08 ± 2,24	0,266**
ESR, mm/saat	12 (6-25,5)	8 (5-11)	0,005*
CRP, mg/L	3,64 (3,13-9,4)	3 (3-3)	<0,001*
Fibrinojen, mg/dL	309,07 ± 103,65	234,33 ± 42,95	<0,001**
WBC, mg/dL	7708,36 ± 2166,43	6997,21 ± 1242,74	0,029**
eGFR,(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	108,58 ± 18,61	110,38 ± 12,26	0,539**
Kreatinin, mg/dL	0,77 ± 0,17	0,77 ± 0,17	0,856**
Proteinüri, mg/gün	67 (53-100)	44 (33-66)	<0,001*
ALT, U/L	24 (15 – 31)	20 (14 -28)	0,232*
Glukoz, mg/dL	85,3 ± 7,54	87,41 ± 6,43	0,141**
T. Kolesterol mg/dL	161,49 ± 38,8	184,21 ± 36,42	0,003**
HDL-C, mg/dL	47,78 ± 11,41	55,31 ± 13,56	0,002**
LDL-C, mg/dL	89,29 ± 29,99	109,26 ± 35,91	0,002**
Trigliserid, mg/dL	108 (73,5 – 156,5)	101 (69 – 150)	0,498*
Prolidaz, U/L	1270,75 ± 287,58	1148,18 ± 279,93	0,032**
Kısaltmalar; ALT, Alanine aminotransferase; CRP, C-reactive protein; eGFR, hesaplanan glomerular filtrasyon hızı; EKO, ekokardiyografi; ESR, eritrosit sedimentasyon hızı; FMD, akış aracılı dilatasyon; HDL-C, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; KİMK, karotis-intima media kalınlığı, LDL-C, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; VKİ, vücut kitle indeksi; WBC, lökosit			
*Mann-Whitney U testi			
**bağımsız örneklem t-testi			

Hastalarda kontrol grubuna göre FMD istatistiksel olarak daha düşük, KİMK ve SVDD gösteren parametrelerden biri olan EDT istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $P<0,001$ ). Diğer EKO bulgularında ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıntılı veriler Tablo 5’de gösterildi.

**Tablo 5:** Hasta ve kontrol grupların FMD, KİMK ve EKO verilerin karşılaştırılması

	<b>Hasta grubu (n=73)</b>	<b>Kontrol grubu (n=39)</b>	<b>P</b>
FMD base (mm)	3,5 ± 0,59	3,8 ± 0,58	0,002**
FMD Hiperemi (mm)	3,9 ± 0,61	4,3 ± 0,88	0,003*
FMD ortalama (mm)	3,7 ± 0,57	4,1 ± 0,56	<0,001**
Sağ KİMK (mm)	0,65 ± 0,08	0,53 ± 0,049	<0,001**
Sol KİMK (mm)	0,66 ± 0,08	0,53 ± 0,042	<0,001**
KİMK ortalama (mm)	0,66 ± 0,08	0,53 ± 0,04	<0,001**
EF (%)	61,1 ± 2,08	62,44 ± 2,53	0,006**
LVDC (mm)	43,74 ± 4,05	44,85 ± 3,84	0,164**
LV SCİ (mm)	30,4 ± 5,59	29,69 ± 6,17	0,541**
LA (mm)	30,63 ± 3,51	32,05 ± 7,49	0,174**
IVS (mm)	9 (9 -10)	10 (9-10)	0,134*
PW (mm)	9 (9-10)	10 (9-10)	0,84*
E (m/sn)	82,05 ± 20,38	88,82 ± 15,79	0,074**
A (m/sn)	66,36 ± 16,16	63,33 ± 11,22	0,300**
EDT	137 (114-168)	111 (94 – 128)	<0,001*
IVRT	74,46 ± 9,5	77,4 ± 17,93	0,260**
TAPSE (mm)	20,18 ± 4,45	20,23 ± 2,7	0,946**
Kısaltmalar: FMD, akış aracılı dilatasyon; KİMK, karotis arter intima-media kalınlığı; EF, ejeksiyon fraksiyonu; LVDC, sol ventrikül diyastolik çap; LV SCİ, sol ventrikül sistolik çap; LA, sol atrium; IVS, interventriküler septum; PW, posterior duvar; E ve A, mitral kapak inflow; EDT, endotelial deselerasyon zamanı; IVRT, izovolemetrik relaksasyon zamanı; TAPSE, Triküspit anüler düzlem sistolik genlik			
*Mann-Whitney U testi			
**Bağımsız örneklem t-testi			

Araştırma grupları arasında SPEA ile demografik, biyokimyasal ve ekokardiyografik değişkenler arasında yapılan korelasyon analizinde yaş ( $r=0,217$ ;  $P=0,022$ ) ve gruplar arası ( $r=-0,202$ ;  $P=0,032$ ) dışında diğer değişkenler arasında anlamlılık bulunamadı. Tablo 6 da SPEA ve değişkenler arası korelasyon analizi gösterildi.

**Tablo 6:** SPEA ile değişkenler arasındaki korelasyon analizi

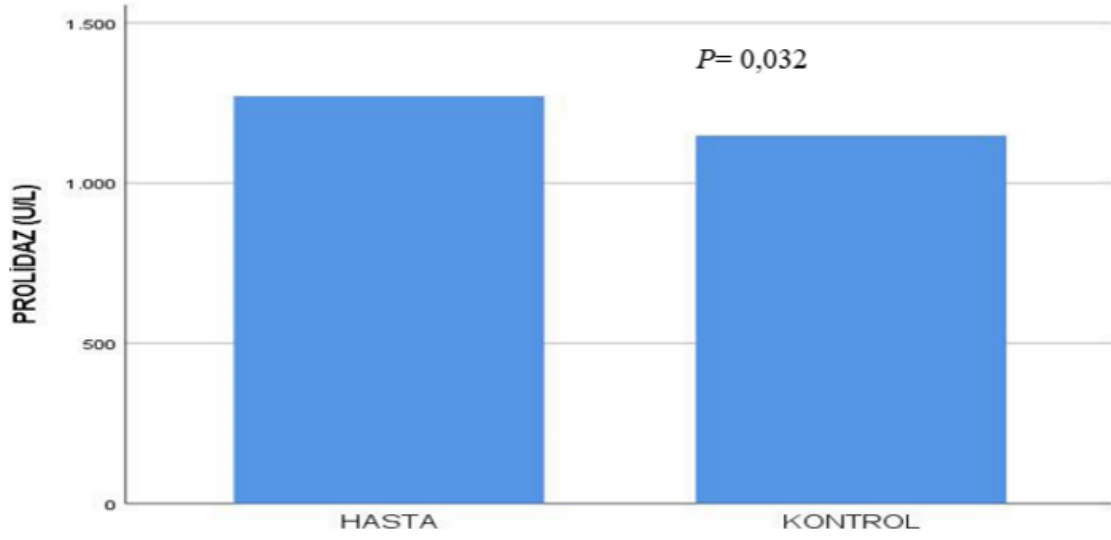
Serum prolidaz enzim aktivitesi (n=112)		
Değişkenler	r	P*
Yaş, yıl	0,217	0,022
Kadın, n (%) cinsiyet	0,037	0,701
Gruplar arası	-0,202	0,032
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	-0,034	0,724
ESR, mm/saat	0,027	0,774
CRP, mg/L	-0,041	0,665
Fibrinojen, mg/dL	0,012	0,899
WBC, mg/dL	-0,074	0,438
eGFR, (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-0,055	0,565
Kreatinin, mg/dL	-0,100	0,295
Proteinüri, mg/gün	0,030	0,752
ALT, U/L	-0,019	0,841
Glukoz, mg/dL	0,103	0,278
T. Kolesterol mg/dL	0,085	0,373
HDL-C, mg/dL	-0,075	0,431
LDL-C, mg/dL	0,072	0,448
Trigliserid, mg/dL	0,075	0,429
Fmd base (mm)	-0,099	0,301
FMD Hiperemi (mm)	-0,047	0,622
FMD ortalama (mm)	-0,079	0,406
Sağ KİMK (mm)	0,052	0,583
Sol KİMK (mm)	0,129	0,174
KİMK ortalama (mm)	0,093	0,331
EF (%)	0,006	0,952
LVDC (mm)	-0,033	0,729
LV SCİ (mm)	0,004	0,966
LA (mm)	-0,103	0,281
IVS (mm)	-0,059	0,539
PW (mm)	-0,078	0,418
E (m/sn)	-0,012	0,901
A (m/sn)	0,122	0,200
EDT	0,077	0,422

IVRT	-0,059	0,535
TAPSE (mm)	-0,044	0,643
Kısaltmalar: ALT, Alanine aminotransferase; CRP, C-reactive protein; E ve A, mitral kapak inflow; EDT, endotelyal deselerasyon zamanı; EF, ejeksiyon fraksiyonu; eGFR, hesaplanan glomerular filtrasyon hızı; ESR, Eritrosit sedimentasyon hızı; FMD, akış aracılı dilatasyon; HDL-C, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; IVRT, izovolemetrik relaksasyon zamanı; IVS, interventriküler septum; KİMK, karotis arter intima-media kalınlığı; LA, sol atrium; LDL-C, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; LVDC, sol ventrikül diyastolik çap; LV SCİ, sol ventrikül sistolik çap; PW, posterior duvar; TAPSE; Triküs pit anüler düzlem sistolik genlik VKİ, Vücut kitle indeksi; WBC, lökosit		
*Pearson korelasyon analizi		

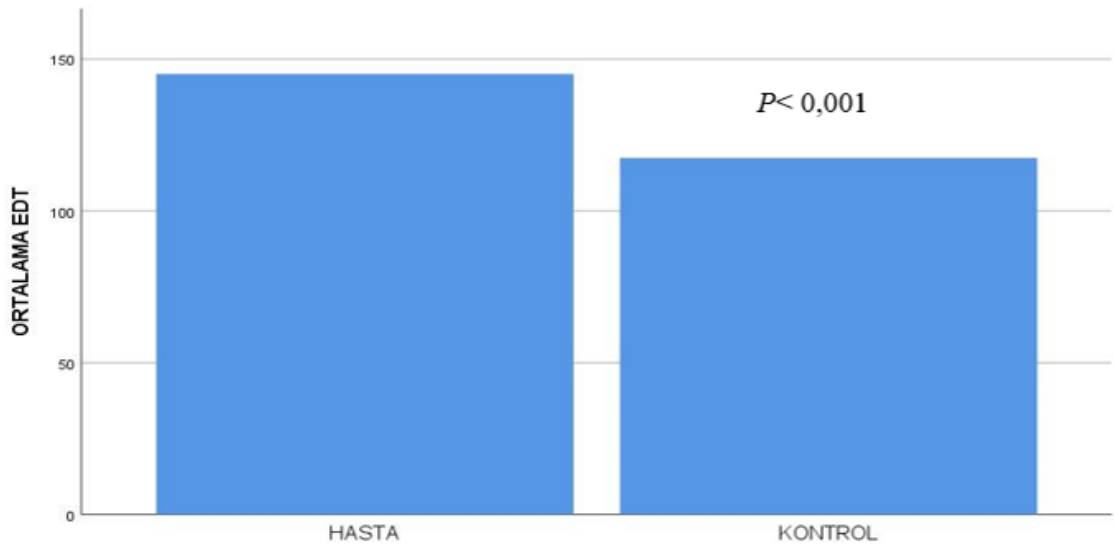
Hasta grubunda bakılan SPEA ile ED varlığı, SVDD varlığı ve artmış KİMK arasındaki ilişkinin değerlendirildiği tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, artmış KİMK ( $P=0,048$ ) dışında diğer değişkenler arasında anlamlılık saptanmadı. Tablo 7 de değişkenler ve SPEA arasında tek değişkenli lojistik regresyon analizi ayrıntılı gösterildi.

**Tablo 7:** Serum prolidaz enzim aktivitesi ile endotel disfonksiyonu, sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ve artmış karotis intima-media kalınlığı varlığı ile ilişkili tek değişkenli lojistik regresyon analizi:

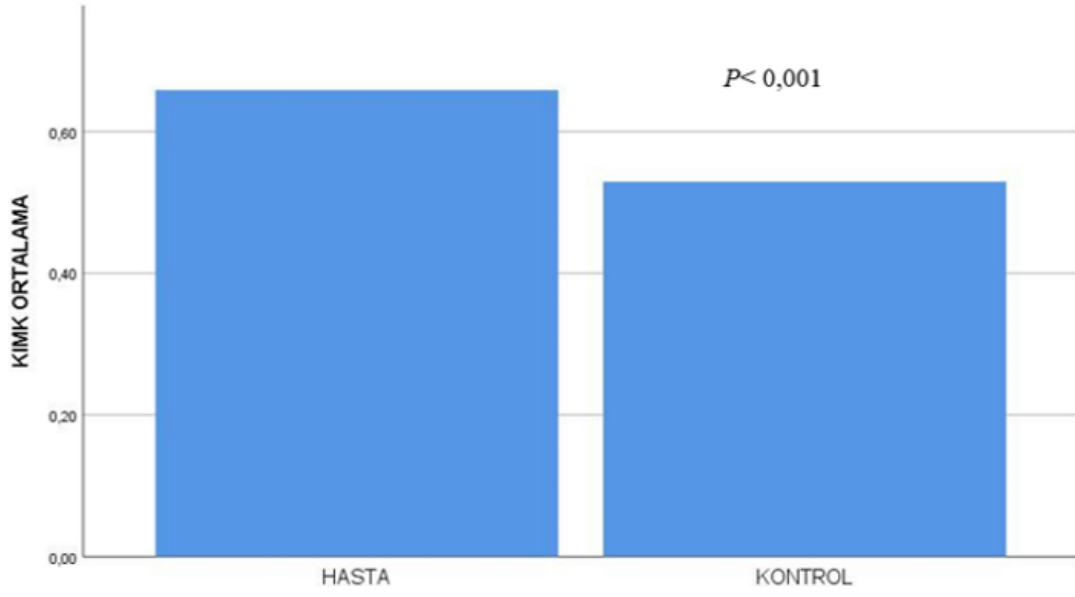
Değişkenler	Tek Değişken		
	OR (%95 CL)	Wald	P
Endotel disfonksiyonu	0,999	0,321	0,571
Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu	0,997	1,219	0,270
Artmış karotis-intima media kalınlığı	1,000	3,897	0,048



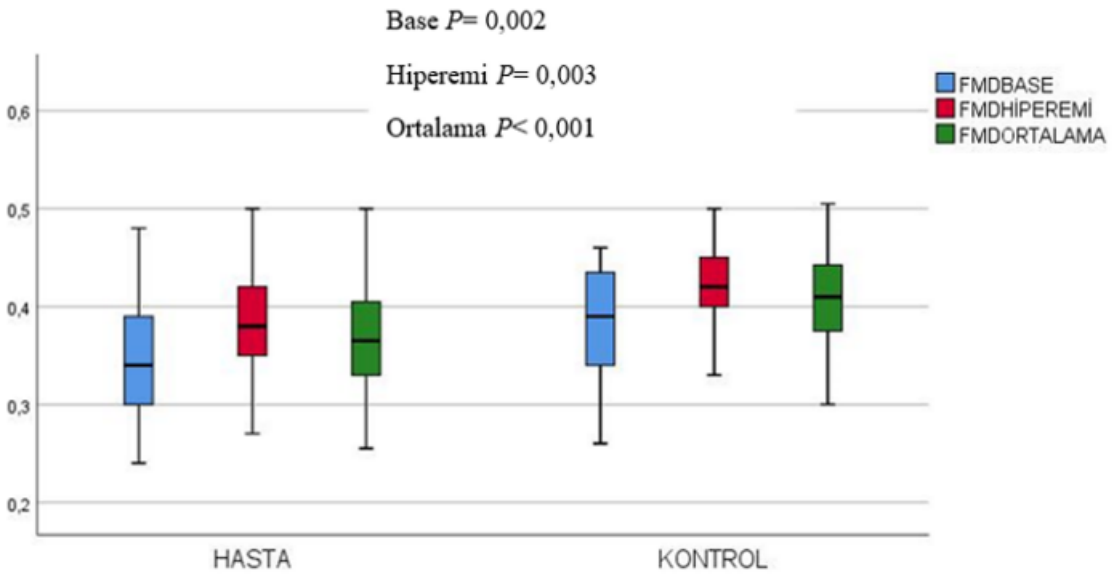
Şekil 6: Hasta ve kontrol grubunda ortalama SPEA değerleri



Şekil 7: Hasta ve kontrol grubunda ortalama EDT değerleri



Şekil 8: Hasta ve kontrol grubunda KİMİK ortalama değerleri



Şekil 9: Hasta ve kontrol grubunda ortalama FMD değerleri

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamız AAA hastalarında endotel ve sol ventrikül fonksiyonlarının ve subklinik aterosklerozun SPEA ile ilişkisinin incelendiği, literatürde bilinen ilk çalışmadır. Çalışmamızda, AAA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, AAA hastalarında SPEA düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Hasta grubu FMD değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu, ancak FMD ve SPEA arasında hem regresyon hem de korelasyon analizlerinde ilişki görülmedi. Hasta grubunda SVDD fazla olmazına rağmen, SPEA ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. KİMK hastalarda fazla idi, SPEA ile arasında korelasyon analizinde anlamlı ilişki bulunmadı, regresyon analizinde ise anlamlı ilişki gösterildi.

Artmış SPEA ve oksidatif stres arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (150,151). AAA hastalarında akut faz reaktanları ile oksidatif stres belirteçleri arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir (152,153). AAA hastalarında SPEA ilgili iki çalışma bulunmaktadır. İlk çalışma Bayram ve ark. (18) tarafından toplamda 120 katılımcı ile yapılmıştır. Katılımcılardan 60'ı ataksız, kolşisin tedavisini düzenli kullanan AAA hastalarından oluşmaktadır. AAA grubunda, Pras ve ark. (154) tarafından önerilen şiddet skorlama sistemine göre, çalışmaya hafif hastalığı olan 39 hasta, hafif-orta düzeyde hastalığı olan 17 hasta ve şiddetli hastalığı olan 4 hasta dahil edilmiştir. SPEA ile hastalık şiddeti grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamış, SPEA AAA hastalarında atak dönemi olmasa da kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuş. Diğer bir çalışmada ise (19) ataklı ve ataksız AAA hastaları sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış. SPEA düzeyi ataklı hasta grubunda diğer iki gruba nazaran anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, ancak ataksız hasta grubunda kontrol grubuna göre SPEA daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış. Bu çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda, SPEA AAA grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Yüksek SPEA, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar barsak hastalığı ve kronik karaciğer hastalıkları gibi inflamatuvar hastalıklarda rapor edilmiştir (15). Bu artışın, inflamasyon ile ilişkilendirilen kollajen dönüşümü ve doku yeniden şekillendirme süreçleriyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar, SPEA ile CRP ve ESR gibi inflamasyon belirteçleri arasında ilişkiler bulmuştur. Yüksek SPEA seviyelerin, yüksek CRP seviyelerine sahip bireylerde gözlemlendiği, SPEA ile inflamasyon arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Yine, yapılan çalışmalarda hem artmış prolidaz aktivitesi ile inflamasyon artışı (155) hem de AAA hastalığı ile inflamasyon (156) arasındaki ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızda da inflamasyon belirteçleri olan ESR ve CRP hastalarda yüksekti, ki bu durum artmış SPEA ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

İkinci bulgumuz AAA hastalarında sağlıklı kontrollere göre FMD sonuçları daha düşük tespit edildi. Çalışmamızda kontrol grubuna göre AAA grubunda FMD'nin daha düşük olması ED varlığını desteklese de korelasyon ve regresyon analizi verilerinde bu ilişki net gösterilmedi. Bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalarda AAA hastalarında ED'nin daha fazla olabileceği gösterilmiştir (157). Endotelial hücreler, aktif nötrofillerin subendotelial alanlara göçünde ve damar duvarı iltihabının başlamasında kritik bir rol oynar (158). Endotelial adezyon molekülleri, interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1) gibi, nötrofiller, T- ve B-lenfositler, monosit/makrofajlar, endotelial hücreler arasında hücreler arası etkileşimleri kolaylaştırır, nötrofiller ise oksijen reaktif türlerin ve proteolitik enzimlerin kaynağı olarak endotelial hücre bağlantılarına karşı hareket eder, bu da vasküler düz kas hücrelerini hedef alır (159). Nötrofiller tarafından başlatılan bu endotelial fonksiyon bozukluğunun temel mekanizması, inflamasyonla ilişkili çeşitli bozuklukların temelini oluşturur (160,161) ve AAA'da daha aktif bir rol oynayabilir. AAA içinde vaskülopatik hücreler arası ve moleküler etkiler tam olarak keşfedilmemiş olsa da nötrofillerin endotelial disfonksiyonunda, oksidatif stres ve adezyon moleküllerinin aşırı üretiminde ana hücreler olduğuna inanılmaktadır (160). AAA'lı hastaların nötrofilleri, atak dönemi olmadan sürdürülen IL-17 ve IL-18 aşırı üretimi nedeniyle hiperaktif kalabilir (161). Önemli bir pro-iltihabi sitokin olan IL-18'in, inflamazom aktivasyonu ve adezyon molekülleri salınımı aracılığıyla proaterojenik etkilerini gerçekleştirdiği, interferon-gamma salgıladığı (158) ve diğer pro-iltihabi sitokinleri (örneğin IL-8) artışını regüle ettiği bilinmektedir (159).

AAA'da atak dönemi olmadan süregelen endotelial hasarın, trombomodulin, adrenomedulin ve nitrit gibi dolaşımdaki ED belirteçlerinin yükseldiği bir dönemle karakterize olduğu gösterilmiştir (160). Yüksek CRP (161) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (162) AAA'da vasküler hasar ve ED doğrudan katkıda bulunan faktörler olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda AAA hastalarında SVDD ile ilişkili EKO bulguları sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla idi. Fibril kolajenler (tip I ve III), bazal membran ve yapısal olmayan proteinlerden oluşan ekstraselüler kardiyak matriksin bir parçasıdır. SVDD olan hastaların kardiyak ECM'inde kolajen birikiminin arttığı önceki çalışmalar tarafından bildirilmiştir. Ancak, kolajen birikiminin nedenleri net bir şekilde belirlenmemiştir. 66 kontrol ve 78 hasta grubundan oluşan toplamda 144 katılımcının dahil edildiği bir çalışmada (12) ve SPEA ve SVDD arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hasta popülasyonu SVDD evresine göre kategorize edilmiş, bozulmuş gevşeme (evre I SVDD grubu, n= 49), psödonormalizasyon (evre II SVDD grubu, n= 19) ve restriktif dolma (evre III SVDD grubu, n= 13) olarak 3 grup oluşturulmuş. Bu hastalarda SPEA değerleri evre I'den evre III'e kadar kademeli olarak artmış saptanmıştır. Evre I ile II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da ( $P= 0.424$ ), evre III ile hem evre I hem de evre II arasındaki SPEA farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P= 0.003$ ,  $0.049$  sırasıyla). Yapılan diğer bir çalışmada (9) ise hipertansiyonu olan hastalarda SPEA ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma popülasyonu esansiyel hipertansiyonu olan 60 ayakta tedavi gören hastayı ve 30 kontrol olgusunu (Grup I) içermektedir. Hipertansif hastalar SVH'li (Grup II, n= 30) ve SVH'siz (Grup III, n= 30) olarak iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu, hipertansif hastalarla aynı yaş ve cinsiyet aralığında, birden fazla kan basıncı ölçümü  $<140/90$  mmHg olan sağlıklı bireylerden oluşturmuştur. SPEA Grup I'de Grup II ve III'e göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (sırasıyla  $44,64 \pm 6,42$  U/L ve  $54,14 \pm 6,30$  U/L ve  $54,25 \pm 7,14$  U/L,  $P < 0,001$ ). SPEA ile hipertansiyonun varlığı ve süresi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya çıkartılmıştır (her ikisi de  $P < 0,05$ ), ancak sol ventrikül kitle indeksinde bu ilişki gösterilememiştir. Genellikle SVDD'nin gelişimi ve ilerlemesindeki ana altta yatan mekanizmaların miyosit disfonksiyonu ile ECM bütünlüğü ve içeriğindeki değişiklikler olduğu kabul edilmektedir (163-165). Myokard dokusunda çok fazla bulunan tip I ve tip III kollajen prolidaz için hedef proteinlerdir, ki bu kollajenlerin yıkım

ürünleri prolidaz tarafından tekrar kollajen sentez döngüsünde kullanılırlar (166,167). Daha yüksek prolidaz aktivitesi, çeşitli dokularda daha yüksek fibrotik sürece neden olur. Kalp remodelleme, öncelikle ECM remodellemesinden kaynaklanır (168). Bir kalp kasının düzgün çalışabilmesi için ECM hem içerik hem de bütünlük açısından korunması gerektiği düşünülmektedir. ECM'nin kollajen döngüsü, başlıca metalloproteinazlar ile plazma doku inhibitörleri arasındaki etkileşim tarafından düzenlenir (169). Eğer kollajen gibi bazı yapısal proteinlerin birikimi ECM'nin yapısını bozarsa, o zaman miyokardın sertliği artar ve kalp kasının anormal gevşemesi meydana gelir (164,165,169-172). Bizim hasta popülasyonunda her ne kadar kontrol grubuna göre diyastolik fonksiyon bozukluğu anlamlı şekilde fazla olsa da SPEA ile korelasyon ve regresyon analizlerinde bu ilişki gösterilemedi.

Dikkate değer bulgularımızdan biri de AAA hastalarında KİMK'nın daha fazla olmasıdır. Yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylere göre atak geçirmeyen AAA hastalarında KİMK anlamlı derecede fazla bulunmuş (4). Bizim çalışmamızda da hastalara KİMK sağlıklı kontrollere göre daha fazla idi. Ayrıca çalışmada artmış SPEA ile KİMK ilişkisine bakıldığında da korelasyon analizinde istatistiksel anlamlılığı ulaşmamasına rağmen, tek değişkenli lojistik regresyon analizinde KİMK artışı ile artmış SPEA arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi. Çalışmalarda, kronik inflamatuvar bozukluklarda dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin artmış KİMK ile gözlenen ilişkisi, bu bozuklukların hızlanmış ateroskleroz ve artan aterotrombotik olay riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmasına yol açmıştır (173). KİMK ile ölçülen aterosklerotik yük AAA'lı hastalarda da değerlendirildi (4,174-177). KİMK, ataksız dönemde SAA ve fibrinojenin yükselmesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (4). AAA'da karotis aterosklerozunu araştıran çalışmaların hiçbirinde, yüksek dereceli inflamatuvar hastalıklarda (örn. SLE, RA) görülen aterosklerotik plakların prevalansındaki gibi bir artış bulamamıştır. Bu durum, yazarlar tarafından AAA'da aterosklerozun daha yavaş seyirli olduğu şeklinde yorumlanmıştır (177). Ancak AAA'da yapılan çoğu çalışmada da kolşisin tedavisinin aterogenezin yavaşlatılmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (177). Çalışmamızda da hastaların büyük bölümü tedaviye uyumu iyi ve atak sayısı az olan hastalardı. AAA tanısı konulduğunda ve kolşisin tedavisi sonrası uzun süreli takibin çeşitli zaman noktalarında aterosklerotik yük açısından incelenen hastalarla yapılacak prospektif çalışmalar, büyük olasılıkla kolşisin AAA'da aterogenez seyrini

etkileyip etkilemediğini ortaya çıkaracaktır. Kolşisin, AAA'nın tedavisinde kullanılan temel ilaçtır, etki mekanizması nötrofillerde seçici bir birikime bağlıdır, mikrotübül polimerizasyonunun bozulmasına ve nötrofillerin kemotaksisinin baskılanmasına dayanır (178). Kolşisin, MEFV ve diğer inflamatuvar yolları düzenleyen genlerin ekspresyonunu değiştirir (179,180), anti-sitokinerjik ve fibrilolitik etkilere sahiptir (181,182), bu da onu inflamatuvar bozukluklarda kullanımını genişletir. Kolşisinin SPEA aktivitesi üzerindeki etkileri incelendiğinde Gly-Pro ve Leu-Pro üzerinden kolşisinin SPEA arttırdığı, diğer bir substrat olan Val-Pro üzerinden ise SPEA hafif bir inhibe edici etkisi olduğu görülmüştür. Kolşisinin farklı substratlara karşı SPEA üzerinde farklı etkiler gösterdiği saptanmıştır (183). Bu ilacın düzenli kullanımı, AAA ataklarını ve amiloidozu önlemek ile inflamasyonu bastırmak için önemlidir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları vardı. Birincisi tek merkezli olan çalışmada çalışma popülasyonunun tek etnisiteden oluşması ve sık atak geçiren/tedaviye uyumsuz hastaların sayısının az olması idi. İkincisi kesitsel tasarımımdan dolayı veriler ile yapılacak çıkarımlarda neden sonuç ilişkisi dikkatli yapılmalıdır. Bununla birlikte, çalışmanın spesifik bir popülasyon üzerinde yapılmış olması ise bulgularımızın gücünü artırmaktadır.

Sonuç olarak, AAA olan hastalarda endotel ve sol ventrikül fonksiyonlarının SPEA ile ilişkisinin araştırıldığı bu ilk çalışmada, AAA hastalarında kontrol grubuna göre SPEA anlamlı yüksek bulundu. Ayrıca, AAA'lı katılımcılarda ED, SVDD ve subklinik ateroskleroz daha fazla idi. Ancak SPEA ile aralarında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı, bununla birlikte regresyon analizinde SPEA ve KİMK arasında pozitif yönde ilişki görüldü. Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunun tedaviye uyumlu ve atak sayısı az olanlardan oluşması inflamasyonun düşük olmasına neden olarak SPEA'daki artışın sınırlanmasında etkili olabilir. Bu durum SPEA ile KİMK, ED ve sol ventrikül fonksiyonlarındaki ilişkiyi değerlendirilmesini etkilemiş olabilir. Bu hasta popülasyonunda kardiyovasküler hastalıklar için predispozan olan ED ve ateroskleroz gelişiminin patogenezinde prolidaz aktivitesinin yerinin olup olmadığına yönelik olarak çok merkezli, geniş sayıda farklı etnisiteden oluşan sık ataklı ve tedavi uyumsuz olan katılımcıların da dahil edildiği çalışmalar gereklidir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Araştırmamızda AAA olan hastaların SPEA kontrol grubuna göre yüksek saptandı.

2. ED, SVDD ve KİMK değerleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.

3. ED, SVDD ve KİMK ile SPEA ile bakılan korelasyon analizinde istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.

5. Yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde subklinik ateroskleroz, yani KİMK ve SPEA hasta grubunda (n= 73) pozitif yönde istatistiksel anlamlılık saptandı.

6. SPEA ile AAA hastalarında anlamlı yüksek görülen ED, SVDD ve subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkinin anlamlılık kazanmamasının nedenleri olarak tedavi uyumunun yüksek, atak sayısının az olduğu olan hastaların çalışmaya alınmış olması ve buna bağlı olarak inflamasyonun daha az oluşu olarak düşünülebilir.

7. Çok merkezli, geniş sayıda farklı etnisiteden oluşan ataklı ve tedavi uyumsuz olan katılımcıların da dahil edildiği çalışmalarda SPEA ile ED, ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların arasındaki ilişkinin olup olmadığı ortaya konulmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998;351: 659-664.
2. Ediz L, Ozkol H, Tekeoğlu I, Tuluce Y, Gulcu E, Koyuncu I. Increased oxidative stress in patients with familial Mediterranean fever during attack period. *Afr Health Sci.* 2011, 6-13.
3. Yuksel S, Ayvazyan L, Gasparyan AY. familial Mediterranean fever as an emerging clinical model of atherogenesis associated with low-grade inflammation. *Open Cardiovasc Med J.* 2010; 4:51-56.
4. 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.* 2008; 28:1211-1216.
5. Ceylan Ö, Özgür S, Örün UA, Doğan V, Yılmaz O, Keskin M, et al. Assessment of left ventricular functions with tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography in patients with familial Mediterranean fever. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(8):663-668.
6. Hu CA, Phang J, Valle D. Proline metabolism in health and disease. *Prog Amino Acids* 2008;35: 651–652.
7. Namıduru ES. Prolidase. *Bratisl Med J* 2016; 117(8), 480-485.
8. Newby AC, Southgate KM, Davies M. Extracellular matrix degrading metalloproteinases in the pathogenesis of arteriosclerosis, *Basic Res. Cardiol.* 1994;89: 59-70.
9. Demirbag R, Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, Elçi K, Aksoy N. Serum prolidase activity in patients with hypertension and its relation with left ventricular hypertrophy. *Clin Biochem.* 2007;40:1020-1025.
10. Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Altıparmak IH, Akyol S, et al. The association of serum prolidase activity with the presence and severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2008;19(5):319–325.
11. Sezen Y, Bas M, Altıparmak H, Yildiz A, Buyukhatipoglu H, Faruk Dag O, et al. Serum prolidase activity in idiopathic and ischemic cardiomyopathy patients. *J Clin Lab Anal.* 2010; 24: 213-218.

12. Erkus E, Altıparmak H, Sezen H, Kaya Z, Gunebakmaz O, Sezen Y, et al. Serum prolidase activity in patients with left ventricular diastolic dysfunction. *ActaCardiol*. 2015;70(1):51-57.
13. Aktürk E, Aşkın L, Nacar H, Taşolar MH, Türkmen S, Çetin M, et al. Association of serum prolidase activity in patients with isolated coronary artery ectasia. *Anatol J Cardiol*. 2018;19(2):110-116.
14. Celik A, Birer MN, Kilinc M. Serum prolidase activity in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(8):1827-1832.
15. Bozkurt M, Yüksel H, Em S, Oktayoglu P, Yildiz M, Akdeniz D, Nas K. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with Behçet's disease. *Redox Rep*. 2014;19(2):59-64.
16. Uçar D, Em S, Bozkurt M, Oktayoglu P, Yüksel HK, Çağlayan M, et al. Serum prolidase activity in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013 4;6:29-33.
17. Baspınar S, Kırnıp M, Baspınar O, Dizdar OS, Kocer D. Serum prolidase level in ankylosing spondylitis: low serum levels as a new potential gold standard biomarker for disease activity. *Rheumatol Int*. 2016 Nov;36(11):1609-1616.
18. Bayram M, Derin ME, Doğan HO, Asan G, Şahin M, Şahin A. High prolidase levels in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF). *Rom J Intern Med*. 2020 ;58(1):27-33.
19. Eser B, Doğan İ, Doğan İ, Kayadibi H. The Association of Serum Prolidase Enzyme Activity with the Presence of Familial Mediterranean Fever. *Turk J Nephrol* 2021; 30(1): 37-42
20. Tunca M, Akar S, Onen F. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005;84(1):1-11.
21. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet (London, England)*. Feb 28 1998;351(9103):659-664.
22. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, et al. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2000;93(4):223-229.
23. MH B. Fever of unknown origin. *JAMA*. 1930;94:1457-1461.
24. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009; 61:1447-1453.

25. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945;23:1–21.
26. Heller H, Sohar E SL. Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med.* 1958;102:5071.
27. Gruberg L, Aksentijevich I, Pras E, Kastner DL PM. Mapping of the familial Mediterranean fever gene to chromosome 16. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28:241–242.
28. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(1):1–11.
29. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis and rheumatism.* 15 2009;61(10):1447-1453.
30. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y CM, Deng Z, Sood R, Kastner DL. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore).* 1998;77:268–297.
31. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News* 2008;(156):105-111.
32. Watkins JB, Graeme-Cook FM S. Case 25-1999. *N Engl J Med.* 1999;341:593–599.
33. Wekell P, Friman V, Balci-Peynircioglu B, Yilmaz E, Fasth A B, S. Familial mediterranean fever – an increasingly important childhood disease in Sweden. *Acta Paediatr.* 2012;102:193–198.
34. Ebrahimi-Fakhari D, Schonland S, Hegenbart U, Lohse P B, J WL et al. Familial Mediterranean fever in Germany. *Scand J Rheumatol.* 2012;42:52–58.
35. Lim AL, Jang HJ, Han JW, Song YK, Song WJ, Woo HJ, et al. Familial Mediterranean fever: the first adult case in Korea. *J Korean Med Sci.* 2012;27:1424–1427.
36. Portincasa P, Scaccianoce G, Palasciano G. Familial mediterranean fever: A fascinating model of inherited autoinflammatory disorder. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(12):1314–1327.
37. Balow JE Jr., Shelton DA, Orsborn A, Mangelsdorf M, Aksentijevich I, Blake T, et al. A high-resolution genetic map of the familial Mediterranean fever candidate region allows identification of haplotypesharing among ethnic groups. *Genomics.* 1997;44(3):280-291.

38. Stehlik C, Reed JC. The PYRIN connection: novel players in innate immunity and inflammation. *J Exp Med* 2004; 200:551.
39. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* (1997) 90(4):797–807.
40. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(1):44-84
41. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmunity reviews.* 2014;13(4-5):388-390
42. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases.* 2012;71(10):1599-1605.
43. Kötter I, Schedel J, Kümmerle-Deschner JB. Periodische Fiebersyndrome/autoinflammatorische Syndrome. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2009;68(2):137-149.
44. Contassot E, Beer HD, French LE. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. *Swiss medical weekly.* 2012;142:w13590.
45. Rigante D, Frediani B, Cantarini L. A Comprehensive overview of the hereditary periodic fever syndromes. *Clinical reviews in allergy & immunology.* 2018;54(3):446-453.
46. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Dagan T, Mimouni A, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *EJHG.* 1999;7(3):287-292.
47. Kötter I, Schedel J, Kummerle-Deschner JB. Periodic fever syndrome/autoinflammatory syndrome. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2009;68(2):137-148.
48. Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M, Ben-Chétrit E, Cattani D, Bernot A, et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *European journal of human genetics : EJHG.* 1998;6(1):95-97.
49. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbane A. Familial Mediterranean fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Sante (Montrouge, France).* 2004;14(4):261-266.

50. Okutur K, Seber S, Oztekin E, Bes C, Borlu F. Recurrent pericarditis as the initial manifestation of Familial Mediterranean fever. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2008;14(12):Cs139-141.
51. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (\*). *Annual review of immunology*. 2009;27:621-668.
52. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*. 1998;77(4):268-297.
53. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbane A. Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Sante (Montrouge, France)*. 2004;14(4):261-266.
54. Lidar M, Doron A, Kedem R, Yosepovich A, Langevitz P, Livneh A. Appendectomy in familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008;26(4):568-573.
55. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(4):644-651.
56. Ben-Zvi I, Livneh A. Colchicine failure in familial Mediterranean fever and potential alternatives: embarking on the anakinra trial. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2014;16(5):271-273.
57. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nature reviews. Rheumatology*. 2011;7(2):105-112.
58. Korkmaz C, Kasapcopur O. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(11):910-913.
59. Kogan A, Shinar Y, Lidar M, Revivo A, Langevitz P, Padeh S, et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *Am J Med Genet*. 15 2001;102(3):272-276.
60. Abdurrahman Tufan, Ridvan Mercan MET, Arif Kaya, Berivan Bitik MAÖ, Şeminur Haznedaroğlu BG. Ailevi Akdeniz ateşli aktivitesinin değerlendirmesi için geliştirilmekte olan kısa ve kullanışlı bir hastalık aktivite indeksi. *RAED J*. 2012;4.

61. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum.* 2009;60:1851–1861
62. Erdoğan Ö, Öner A. Ailevi Akdeniz ateşi: T. Klin Pediatri 2002; 11: 160-170.
63. Koşan C. Ailevi Akdeniz ateşine tanısal yaklaşım: AÜTD 2003; 35: 1-6.
64. Sneh E, Pras M, Michaeli D, Shahin N, Gafni J. Protracted arthritis in familial mediterranean fever. *Rheumatology.* 1977;16(2):102–106.
65. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediaterranean Fever: A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-253.
66. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006; 26: 489-496
67. Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M: Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 67-69
68. Medlej-Hashim M, Delague V, Choueri E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever patients: correlation with MEFV genotype and SAAI and MICA polymorphisims effects. *BMC Med Genet* 2004; 5: 1-6.
69. Schattner A, Hahn T. A proposed mechanism of the inflammatory attacks in Familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1992; 152: 421-429.
70. Pras M, Kastner DL. Familial Mediterranean Fever. İn: Klippel JH, Dieppe PA. Eds. *Rheumatology* 2'nd. Ed, London, Mosby, 2000; 5: 1-4.
71. Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, Kamali S, Dalkilic E, Gul A, et al. Characteristics of patients with adultonset familial Mediterranean fever in Turkeyanalysis of 401 cases. *Int J Clin Pr.* 2005;59:202–205.
72. Haghghat M, Derakhshan A KH. Familial Mediterranean Fever. *Shiraz E Med J.* 7:1–18.
73. Eshel G, Zemer D, Bar-Yochai A. Acute orchitis in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med.* 1988;109:164-165.
74. Padeh S. Periodic Fever Syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52: 577-609.
75. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer Otoenflamatuar Hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41: 9-17.
76. Özdoğan H, Kasapçopur Ö. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Dirim* 2006;197-205.
77. Brydges S, Athreya B, Kastner DL. Periodic Fever Syndromes in Children. In: Cassidy, Petty, Laxer, Lindsley eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology* 5th edition 2005: 658-669.

78. Majeed HA, Al-Qudah AK, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;30(2):138–143.
79. Kushnir T, Eshed I, Heled Y, Livneh A, Langevitz P, Ben Zvi I, et al. Exertional muscle pain in familial Mediterranean fever patients evaluated by MRI and <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy. *Clin Radiol.* 2013;68(4):371– 375.
80. Canpolat M, Gumus H, Gunduz Z, Dusunsel R, Kumandas S, Bayram AK, et al. Erratum: Neurological Manifestations in Familial Mediterranean Fever: Results of 22 Children from a Reference Center in Kayseri, an Urban Area in Central Anatolia, Turkey. *Neuropediatrics.* 2017;48(5):402.
81. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eloakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1186-1191.
82. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashlach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy; Two hundred thirty-one, pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 245-246.
83. Yazici H, PH. Eye involvement in a patient with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1982;9(4):644.
84. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the Hereditary periodic fever syndromes: *Acta Bio. Medica. Ateneo Parmense.* 2004; 75: 92-99.
85. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2000; 27: 1703–1707
86. Örün E, Yalçınkaya F. Türk Tibbinda Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ve Amiloidoz. *TndtOrg.* 2003;12(1):1–7.
87. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, et al. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians.* Apr 2000;93(4):223-229.
88. Ozen S, Batu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? *Seminars in immunopathology.* 2015;37(4):363-369.
89. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases.* 2002;61(1):79- 81

90. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(10):1879-1885.
91. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(4):395-398.
92. Russo RA, Brogan PA. Monogenic autoinflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(11):1927-1939.
93. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1972;287(25):1302.
94. Fühner H. Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicin und seine Derivate. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 1913;72(3):228-238. 50.
95. Ozen S, Kone-Paut I, Gül A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;47(1):115-120.
96. Demirkaya E, Erer B, Ozen S, Ben-Chetrit E. Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean fever: a systematic review. *Rheumatology international*. 2016;36(3):325-331.
97. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Bailliere's best practice & research. Clinical rheumatology*. 2000;14(3):477-498.
98. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 1991;34(8):973-977.
99. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474-483.
100. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis and rheumatism*. 1994;37(12):1804-1811.

101. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1986;314(16):1001-1005.
102. Ozdogan H, Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert review of clinical immunology*. 2017;13(5):393-404.
103. Hamanoue S, Suwabe T, Hoshino J, Mise K, Hayami N, Sawa N, et al. Successful treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by familial Mediterranean fever. *Modern Rheumatology*. 2016/07/03 2016;26(4):610-613.
104. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(10):1447-1453
105. Milligan A, Brown G. Prolidase Deficiency : a Case Report and Literature Review. *Brit J. Dermatol*121:405 –409;1989.
106. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1598-1660.
107. Kucukdurmaz F, Efe E, Celik A, Dagli H, Kilinc M, Resim S. Evaluation of serum prolidase activity and oxidative stress markers in men with BPH and prostate cancer. *BMC Urol*. 2017; 17: 116-122.
108. Dolenga M, Hechtman P. Prolidase deficiency in cultured human fibroblasts: biochemical pathology and iminodipeptide-enhanced growth. *Pediatr Res*. 1992; 32: 479-482.
109. Davis NC, Smith EL. Purification and some properties of prolidase of swine kidney. *J Biol Chem*. 1957; 244: 261-275.
110. Sugahara K, Ohno T. The Use of liquid chromatography Mass spectrometry for the identification and Quantification of Urinary immunodipeptides in prolidase deficiency. *Eur J clin Chem Clin Biochem*. 1993; 31: 317-322.
111. Cesson C, Myara I. Only prolidase I Activity is present in human plasma. *Int. J Biochem*. 1992; 24(3): 427-432.
112. Apple FS, Christenson RH, Valdes R Jr, Andriak AJ, Berg A, Duh SH et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and

- cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem*. 1999; 45: 199-205.
113. Ohhashi T, Ohno T, Arata J, Sugahara K, Kodama H. Characterization of prolidase I and II from erythrocytes of a control, a patient with prolidase deficiency and her mother. *Clin Chim Acta*. 1990; 187: 1-9.
114. Alparslan S, Gültepe M. Serum prolidase activity: its value as an indicator of collagen accumulation in chronic liver diseases. *Turk J Biochem*. 1993; 18: 1-9.
115. Aslan M, Duzenli U, Esen R, Soyoral YU. Serum prolidase enzyme activity in obese subjects and its relationship with oxidative stress markers. *Clin Chim Acta*. 2017; 473: 186–190.
116. Mock WL, Zhuang H. Chemical Modification Locates Guanidinyl and Carbonyl Groups Within The Active site of prolidase *Biochem biophys Res Com*. 1991;180(1): 401- 406.
117. Phang JM, Yeh GC, Scriver. Disorders of Proline and Hydroxyproline Metabolism. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, (7th Ed) Scriver RC, Beaudet AL, Sly WS. (Eds) Mc Graw Hill. Montreal; 1995. pp. 1125-1141.
118. Endo F, Tanoue A. Primary Structure and Gene Localization of Human Prolidase. *J Biol Chem*. 1989; 264: 4476-4481.
119. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, Apple FS, Christenson RH, Dati F et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low range concentrations. *Clin Chem*. 2004; 50: 327-332.
120. Endo F, Tanoue A. Structural organization of the gene for human prolidase (Peptidase D) and Demonstration of a partial gene deletion in a patient with prolidase deficiency . *J. Biol chem*. 1989; 265(19): 11306-11311.
121. Wilk P, Uehlein M, Kalms J, Dobbek H, Mueller U, Weiss MS. Substrate specificity and reaction mechanism of human prolidase. *FEBS J*. 2017; 284: 2870–2885.
122. Guszczyn T, Surazyński A, Zaręba I, Rysiak E, Popko J, Pałka J. Differential effect of platelet-rich plasma fractions on  $\beta$ 1-integrin signaling, collagen biosynthesis, and prolidase activity in human skin fibroblasts. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 1849–1857.
123. Radzicka A, Wolfenden R. Analogues of intermediates in the action of pig kidney prolidase. *Biochem*. 1991; 30: 4160-4164.
124. Milligan A, Brown G. Prolidase deficiency: a Case Report and Literature Review. *Br J Dermatol*. 1989; 121: 405-409.

125. Surazynski A, Miltyk W, Palka J, Phang JM. Prolidase-dependent regulation of collagen biosynthesis. *Amino acids*. 2008; 35(4): 731-738.
126. Karna E, Szoka L, Huynh TYL, Palka JA. Proline-dependent regulation of collagen metabolism. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020; 77(10): 1911-1918.
127. Scriver CR. Disorder of proline and hydroxyproline Metabolism. In the metabolic Basis of Inherited Disease (4th Ed.) Stanbury, J. B. Et all. 1978: 336-361.
128. Chamson A, Voigtlander V. Collagen Biosynthesis Anomalies in Prolidase Deficiency. Effect of Glycyl-L-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Collagen *Clin. Physiol Biochem*. 1989; 7: 128-136.
129. Yıldırım Y, Kaya A, Kar T, Muftuoglu T, Ayata A. Prolidase Enzyme Activity in Conjunctiva and Pterygium Tissues. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 3275–3278.
130. Surazyński A, Sienkiewicz P, Wołczyński S, Pałka J. Differential effects of echistatin and thrombin on collagen production and prolidase activity in human dermal fibroblasts and their possible implication in  $\beta$ 1-integrin-mediated signaling. *Pharmacological research*. 2005; 51(3): 217-221.
131. Liu W, Le A, Hancock C, Lane AN, Dang CV, Fan TW, et al. Reprogramming of proline and glutamine metabolism contributes to the proliferative and metabolic responses regulated by oncogenic transcription factor c-MYC. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012; 109(23): 8983-8988.
132. Liu W, Phang JM. Proline dehydrogenase (oxidase), a mitochondrial tumor suppressor, and autophagy under the hypoxia microenvironment. *Autophagy*. 2012; 8(9): 1407-1409.
133. Phang J.M, Donald SP, Pandhare J, Liu Y. The metabolism of proline, a stress substrate, modulates carcinogenic pathways. *Amino acids*. 2008; 35(4): 681-690.
134. Miltyk W, J. Pałka. Potential role of pyrroline 5-carboxylate in regulation of collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2000; 125(2): 265-271.
135. Phang JM. The proline regulatory axis and cancer. *Frontiers in oncology*. 2012;2: 60.
136. Zareba I, Palka J. Prolidase-proline dehydrogenase/proline oxidase-collagen biosynthesis axis as a potential interface of apoptosis/autophagy. *Biofactors*. 2016; 42(4): 341-348.

137. Donald SP, Sun XY, Hu CA, Yu J, Mei JM, Valle D, et al. Proline oxidase, encoded by p53-induced gene-6, catalyzes the generation of proline-dependent reactive oxygen species. *Cancer research*. 2001; 61(5): 1810-1815.
138. Hu CA, Donald SP, Yu J, Lin WW, Liu Z, Steel G. et al. Overexpression of proline oxidase induces prolinedependent and mitochondria-mediated apoptosis. *Molecular and cellular biochemistry*. 2007; 295(1-2): 85-92.
139. Liu Y, Borchert GL, Surazynski A, Hu CA, Phang JM. Proline oxidase activates both intrinsic and extrinsic pathways for apoptosis: the role of ROS/superoxides, NFAT and MEK/ERK signaling. *Oncogene*. 2006; 25(41): 5640-5647.
140. Martindale JL, Holbrook NJ. Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival. *Journal of cellular physiology*. 2002; 192(1): 1-15.
141. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, and apoptosis. *American journal of medical genetics*. 2001; 106(1): 62-70.
142. Çelik H, Aksoy N, Aslan M, Nalgül Y, Barut S. Siroz Hastalarında Kollajen Metabolizmasının Bozulması *Turk J Biochem*. 2005; 29: 1-172.
143. Myara I. Plasma prolidase activity: A possible index of collagen catabolism in chronic liver disease. *Clin Chem*. 1984; 30: 211-215.
144. Horoz M, Aslan M, Bolukbas FF, Bolukbas C, Nazligul Y, Celik H et al. Serum prolidase enzyme activity and its relation to histopathological findings in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Lab Anal*. 2010; 24: 207-211.
145. Pałka J, Surazynski A, Karna E, Orłowski K, Puchalski Z, Pruszyński K, et al. Prolidase activity dysregulation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Hepatogastroenterol*. 2002; 49: 1699-1703.
146. Cechowska-Pasko M, Pałka J, Wojtukiewicz MZ, “Enhanced prolidase activity and decreased collagen content in breast cancer tissue,” *Int J Exp Pathol*. 2006; 87: 289–296.
147. Arioğlu DT, Camuzcuoğlu H, Toy H, Kurt S, Celik H, Aksoy N. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19: 1244–1247.
148. Güven B, Murat C, Mehmet G, Rafet K. Serum prolidase activity in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2013; 305: 473–476.

149. Uçar D, Em S, Bozkurt M, Oktayoglu P, Yüksel HK, Çağlayan M, et al. Serum prolidase activity in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2013; 46: 29-33.
150. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-1885.
151. Ozcan O, Gultepe M, Ipcioglu OM, Bolat B, Kayadibi H. Optimization of the photometric enzyme activity assay for evaluating real activity of prolidase. *Turk J Biochem* 2007; 32; 12-16.
152. Ediz L, Ozkol H, Tekeoglu I, Tuluçe Y, Gulcu E, Koyuncu I. Increased oxidative stress in patients with familial Mediterranean fever during attack period. *Afr Health Sci* 2011; 11: 6-13.
153. Şahin A, Erten Ş, Altunoğlu A, Işıkoğlu S, Neşelioğlu S, Ergin M, et al. Comparison of serum oxidant and antioxidant parameters in familial Mediterranean fever patients (FMF) with attack free period. *Acta Reumatol Port* 2014; 39: 316-321.
154. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever, *Am J Med Genet.* 1998 ;75: 216–219.
155. Eni-Aganga I, Lanaghan ZM, Balasubramaniam M, Dash C, Pandhare J. PROLIDASE: A Review from Discovery to its Role in Health and Disease. *Front Mol Biosci.* 2021;8:723003.
156. Hakan Babaoglu, Berkan Armagan, Erdal Bodakci, Hasan Satis, Nuh Atas, Alper Sari, et al. Predictors of persistent inflammation in familial Mediterranean fever and association with damage, *Rheumatology*, Volume 60, Issue 1, 2021, Pages 333–339.
157. Zalba G, Fortuño A, San José G, Moreno MU, Beloqui O, Díez J. Oxidative stress, endothelial dysfunction and cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(Suppl 1):24–29.
158. Ozbalkan Z, Ozturk MA, Onat AM, Ureten K, Haznedaroglu IC, Kiraz S, et al. Circulating thrombomodulin levels in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(5) Suppl 42:S95–98.
159. Balat A, İşlek I, Cekmen M, Yürekli M, Tekin D, Muslu A, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with familial Mediterranean fever. *J Paediatr Child Health.* 2006;42:240–243.

160. Terekeci HM, Oktenli C, Ozgurtas T, Nalbant S, Top C, Celik S, et al. Increased asymmetric dimethylarginine levels in young men with familial Mediterranean fever (FMF): is it early evidence of interaction between inflammation and endothelial dysfunction in FMF? *J Rheumatol*. 2008;35:2024–2029.
161. Gunesacar R, Erken E, Ozer HT, Bozkurt B, Dinkci S, Deveci D. Analysis of vascular endothelial growth factor gene 936 C/T polymorphism in patients with familial Mediterranean fever. *Int J Immunogenet*. 2008;35:33–36.
162. Bahar O, Oztürk MA, Köklü S, Ayaz S, Yüksel O, Kiraz S, et al. Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) in familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine*. 2007;74:52–55.
163. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-21. 2.
164. Donnelly SC, McDonald K. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007; 115: 888-895
165. Mesquita ET, Jorge AJ. Understanding asymptomatic diastolic dysfunction in clinical practice. *Arq Bras Cardiol* 2013; 100: 94-101
166. Fan D, Takawale A, Basu R, Patel V, Lee J, Kandalam V, et al. Differential role of TIMP2 and TIMP3 in cardiac hypertrophy, fibrosis, and diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 268-280
167. Galicka A, Wolczyński S, Anchim T, Surazyński A, Lesniewicz R, Palka J. Defects of type I procollagen metabolism correlated with decrease of prolydase activity in a case of lethal osteogenesis imperfecta. *Eur J Biochem* 2001; 268: 2172-2178.
168. Fan D, Takawale A, Lee J, Kassiri Z. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: 15
169. Stanfliet JC, Locketz M, Berman P, Pillay TS. Evaluation of the utility of serum prolydase as a marker for liver fibrosis. *J Clin Lab Anal* 2015;29(3):208-213.
170. Türkbeyler I, Demir T, Pehlivan Y, Kaplan DS, Ceribasi AO, Orkmez M, et al. Prolidase could act as a diagnosis and treatment mediator in lung fibrosis. *Inflammation* 2012; 35: 1747-1752.
171. Santos AB, Junges M, Silvello D, Macari A, Araújo BS, Seligman BG, et al. Early change of extracellular matrix and diastolic parameters in metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101: 311-316.

172. Alla F, Kearney-Schwartz A, Radauceanu A, Das Dores S, Dousset B, Zannad F. Early changes in serum markers of cardiac extra-cellular matrix turnover in patients with uncomplicated hypertension and type II diabetes. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 147-153
173. Gasparyan AY. The use of carotid artery ultrasonography in different clinical conditions. *Open Cardiovasc Med J.* 2009;3:78-80.
174. Sari I, Karaoglu O, Can G, Akar S, Gulcu A, Birlik M, et al. Early ultrasonographic markers of atherosclerosis in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2007 Sep;26(9):1467-1473.
175. Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B, Arslan EB, 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.* 2006;48(11):2351-2353.
176. 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.* 2008(6):689-694.
177. Ugurlu S, Seyahi E, Cetinkaya F, Ozbakir F, Balci H, Ozdogan H. Intima-media thickening in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):911-915.
178. Ben-Chetrit E, Levy M. Does the lack of the P-glycoprotein efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Med Hypotheses.* 1998;51:377–380.
179. Abedat S, Urieli-Shoval S, Shapira E, Calko S, Ben-Chetrit E, Matzner Y. Effect of colchicine and cytokines on MEFV expression and C5a inhibitor activity in human primary fibroblast cultures. *Isr Med Assoc J.* 2002;4:7–12.
180. Ben-Chetrit E, Bergmann S, Sood R. Mechanism of the anti-inflammatory effect of colchicine in rheumatic diseases: a possible new outlook through microarray analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:274–282.
181. Entzian P, Schlaak M, Seitzer U, Bufe A, Acil Y, Zabel P. Antiinflammatory and antifibrotic properties of colchicine: implications for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 1997;175:41–51.
182. De Socio G, Cerquaglia C, Curigliano V, Fonnesu C, Giovinale M, Verrecchia E, et al. Association between familial mediterranean fever and retroperitoneal fibrosis:

retroperitoneal fibrosis regression after colchicine therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22:521–524.

183. Zhou L, Yuan J, Yin J, Wang E. Kinetic study of prolidase activity in erythrocytes against different substrates using capillary electrophoresis with electrochemiluminescence detection. *J Chromatogr A.* 2008;1200(2):255-259.

