

## MEFV varyantının serum lipid düzeyleri üzerine etkisi

### The influence of MEFV variants on serum lipid profile

Umut Kalyoncu<sup>1</sup>, Işlay Kalan<sup>2</sup>, Berivan Bitik<sup>2</sup>, Funda Pepedil<sup>2</sup>, Engin Yılmaz<sup>3</sup>, Ömer Karadağ<sup>1</sup>,  
Şule Apraş Bilgen<sup>1</sup>, Sedat Kiraz<sup>1</sup>, İhsan Ertenli<sup>1</sup>, Meral Çalgüneri<sup>1</sup>, Ali Akdoğan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Ünitesi, Ankara; <sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara; <sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ünitesi, Ankara

#### Özet

**Amaç:** Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) hastalarında, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (YDL-kolesterol) ve ApoA1 düzeyindeki düşüklük daha önce gösterilmiştir. Bu çalışmada AAA ile ilişkili MEFV varyantını genetik olarak taşıyor olmanın lipid profili üzerine olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Temmuz 1999 ve Ağustos 2008 tarihleri arasında Tıbbi Biyoloji Ünitesinde MEFV varyantı çalışılmış olan 8864 hastanın verileri geriye dönük olarak hastane otomatik laboratuvar sisteminden incelenmiştir. En az bir defa lipid profili çalışılmış ve eş zamanlı en az iki akut faz belirteci bakılmış olan hastalar incelemeye alınmıştır. Hastaların yaşları, cinsiyeti, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, lökosit ve fibrinojen düzeyleri, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri kaydedilmiştir. Akut faz değerlerine göre, hastalar iki gruba ayrılmıştır. En az iki akut faz belirteci normal sınırlar içerisinde ise "inflamasyonu olmayan grup" ve en az bir akut faz düzeyi normal düzeyin üzerinde olan hastalar da "inflamasyonu olan grup" olarak adlandırılmıştır.

**Bulgular:** En az bir defa lipid profili çalışılmış 748 hastanın (% 57'si kadın) ortalama yaşları 36±12'dir. Hastalardan 521'i (%69.5) "inflamasyonu olmayan grup" içerisindeydi. Inflamasyonu olmayan grupta MEFV varyantı +/- olan hastalarda YDL-K düzeyleri MEFV varyantı homozigot veya birleşik heterozigot olanlara göre daha yüksekti [58.9±17.9 mg/dl'ye karşı 50.7±14.5 mg/dl, p<0.001]. MEFV varyantı +/- olan bireylerde MEFV varyantı heterozigot olanlara göre YDL-K [58.9±17.9 mg/dl'ye karşı 54.5±13.3 mg/dl, p=0.024] daha yüksek ve total kolesterol [108.6±80.5 mg/dl'ye karşı 116.7±76.9 mg/dl, p=0.037] daha düşüktü. M694V varyantı homozigot olan bireylerde çok daha belirgin dislipidemik lipid profili vardı ve ortalama YDL-K düzeyi 45.1±12.6 mg/dl olarak saptandı.

**Sonuç:** MEFV varyantı homozigot, birleşik heterozigot veya heterozigot olan bireylerde dislipidemik değişiklikler MEFV varyantı negatif olan bireylere göre daha belirgindir. Türk populasyonunda saptanan düşük serum YDL-K düzeyinin bir sebebi de MEFV varyant taşıyıcılığı olabilir.

**Anahtar sözcükler:** MEFV varyantı, lipid profili, M694V homozigot varyant, dislipidemi

#### Summary

**Objective:** The serum level of HDL cholesterol (HDL-C) and ApoA1 are decreased in patients with familial Mediterranean fever. The objective of this study was to assess influence of MEFV variations on serum lipid profile.

**Methods:** The 8864 MEFV variations were assessed between July 1999 to August 2008, retrospectively. The age, sex, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, leukocyte, fibrinogen, HDL-C, LDL-C, TC and triglyceride levels were noted. The people were classified according to inflammation status as either "non-inflammatory group" or "inflammatory group". All patients were screened for 10 common MEFV variations.

**Results:** Seven hundred forty eight people (57% female) were appropriate for the assessment. The mean age was 36±12 SD years. Five hundred twenty one people (69.5%) were in "non-inflammatory group". In the non-inflammatory group, MEFV negative people had higher HDL-C levels compared to MEFV homozygote or compound heterozygote [58.9±17.9 vs 50.7±14.5, p<0.001] people. MEFV negative people also had high HDL-C [58.9±17.9 vs 54.5±13.3, p=0.024], and TC levels [108.6±80.5 vs 116.7±76.9, p=0.037] than MEFV heterozygote people. M694V homozygote people had more prominent dyslipidemic lipid profile; mean serum HDL-C level was 45.1±12.6 mg/dl.

**Conclusions:** The MEFV homozygote, compound heterozygote or heterozygote people had low HDL-C, LDL-C and TC serum levels compared to MEFV negative people. MEFV variations may be one of the reasons of low serum HDL-C levels in the Turkish population.

**Key words:** MEFV variation, lipid profile, M694V homozygote variation, dyslipidemia, dyslipidemia

#### İletişim / Correspondence:

Dr. Umut Kalyoncu. Antakya Devlet Hastanesi, Romatoloji Bölümü, Antakya, Hatay.  
Tel: 0533 421 25 97 • e-posta: umutk@hacettepe.edu.tr

**Çıkar çakışması / Conflicts of interest:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

Bu yazının özeti 2008 Ulusal Romatoloji Kongresi'nde sunulmuş, Ekim 2008 tarihinde bildiri özeti olarak basılmıştır.

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) tekrarlayan ateş ve serozit ataklarıyla karakterize, otozomal resesif oto-inflamatuar bir hastalıktır. AAA ile ilişkili mutasyon 16. kromozomda 16p13.3 lokalizasyonunda bulunur ve “MEFV” (*MEditerranean FeVer*) olarak sembolize edilmektedir. MEFV geninde 10 ekzon bulunmaktadır ve 781 aminoasitten oluşan pyrin isimli bir proteini kodlamaktadır.<sup>[1]</sup> Pyrin özellikle granülositlerde eksprese olmaktadır ve inflamasyonun negatif düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir. AAA hastalarında atak dönemlerinde belirgin inflamatuar cevap ortaya çıkmaktadır. Öte yandan AAA hastalarında klinik olarak ataksız dönemlerinde ve asemptomatik birinci derece akrabalarında da düşük düzeyde inflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir.<sup>[2]</sup>

İlk olarak saptandığı 1997 yılından beri MEFV geninde 200’ün üzerinde varyant tanımlanmıştır ve gün geçtikçe yeni varyantlar tanımlanmaya devam etmektedir.<sup>[1,3]</sup> Populasyon temelli çalışmaları içeren bir meta-analizde Türk AAA hastalarında en sık gösterilen varyantlar sıklıkla şunlardır; M694V (%43), M680I (%13), V726A (%12), M694I (%7) ve E148Q (%3).<sup>[4]</sup> M694V varyantının ciddi hastalık ve erken hastalık başlangıcı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Farklı etnik gruplarda M694V homozigot varyantın amiloidozis gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.<sup>[5]</sup>

Romatoid artrit (RA)<sup>[6]</sup> ve sistemik lupus eritematoz (SLE)<sup>[7]</sup> gibi kronik inflamatuar hastalıklarda yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (YDL-K), düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (DDL-K) ve total kolesterol (TK) düzeylerindeki düşüklük ve hızlanmış ateroskleroz uzun süredir bilinmektedir. Grubumuz tarafından AAA hastalarında, ilk kez, endotel disfonksiyonu<sup>[8]</sup> ve daha sonra AAA hastalarında ve asemptomatik birinci derecede akrabalarında YDL-K ve apolipoprotein A1 düzeylerindeki düşüklük gösterilmiştir.<sup>[9]</sup> Bu çalışmanın amacı MEFV varyantı taşıyan bireylerin lipid profilleri üzerindeki etkisinin belirlenmesidir.

## Hastalar ve Yöntem

### Çalışma grubu

Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Ünitesinde Temmuz 1999 ve Ağustos 2008 tarihleri arasında MEFV varyantı çalışılmış 8864 kişinin veri tabanı bu çalışmada kullanılmıştır. Yaşları 16’dan küçük olan, rektal, kemik iliği, deri altı veya gingival biyopsi ile amiloidoz tanısı konulmuş, günde 500 mg ve üzerinde proteinürisi olan ve diabetes mellitus öyküsü olan hastalar değerlendirmeye alınmamıştır. Lipid profili incelemesi yapılmamış hastalar ve en az iki akut faz reaktanı çalışılmamış hastalar da çalışmadan dışlanmışlardır. MEFV varyantı çalışılmış 8864 birey içerisinde MEFV +/- olan gruptan, yaş ve cinsiyet

olarak eşleştirilmiş 125 birey kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışma ve kontrol grubuna alınan tüm bireyler klinik olarak AAA hastası olup olmadığı dikkate alınmadan değerlendirmeye alınmıştır.

### Verilerin toplanması

Tıbbi Biyoloji Ünitesi veri tabındaki kişilerin laboratuvar bilgileri, yaş ve cinsiyetleri Ağustos 2008 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Merkez Laboratuvar bilgisayarından geriye dönük olarak incelenmiştir. Akut faz reaktanı olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), lökosit, fibrinojen ve eğer varsa günlük protein atılımı ve açlık glukoz düzeyleri kaydedilmiştir. Lipid profili olarak YDL-K, DDL-K, trigliserit (TG) ve TK kullanılmıştır. Eğer kişilerin lipid profilleri birden fazla defa çalışılmış ise inflamasyonu olmayan dönemdeki lipid profilleri, lipid profili çalışıldığı dönemde akut faz yanıtları hep yüksek ise ilk lipid profili not edilmiştir.

### Çalışmanın tanımları

Kişiler laboratuvar değerlendirmesindeki inflamasyon durumuna göre, en az ikisi olmak üzere tüm akut faz yanıtları normal hastalar “inflamasyonu olmayan grup”, en az bir akut faz değeri normalin üzerinde hastalar ise “inflamasyonu olan grup” içerisinde sınıflanmıştır. Amerikan Kalp Cemiyetine göre YDL-K düzeylerinin erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda 50 mg/dl ve altında olması yetişkin tedavi paneli (*adult treatment panel* [ATP] III) final raporuna göre kardiyovasküler risk faktörü, serum YDL-K düzeyleri 60 mg/dl ve üzerinde olması ise negatif kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanmıştır.<sup>[10,11]</sup>

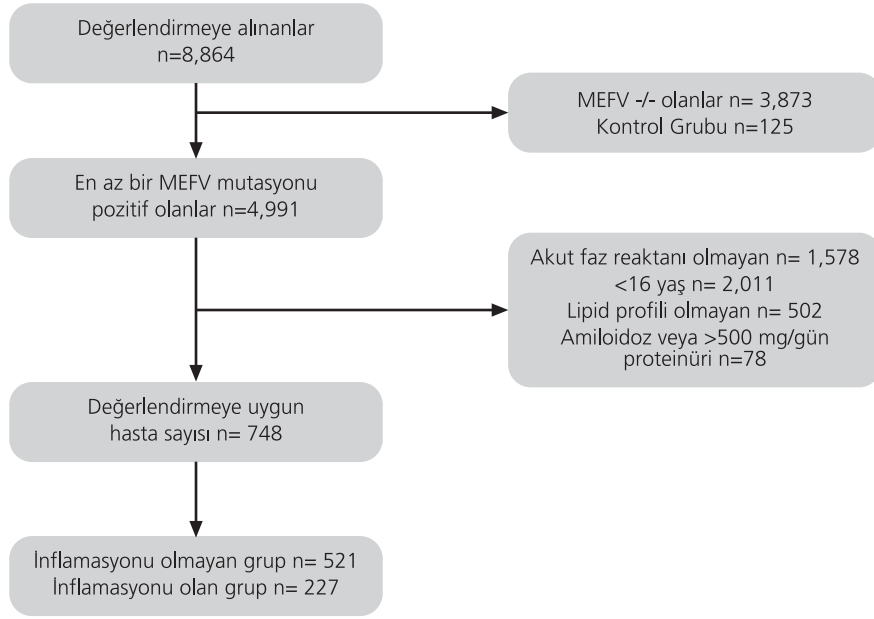
MEFV allelinin birisinde varyant saptanmasına “heterozigot MEFV”, aynı varyantın iki allelde olması “homozigot MEFV” ve farklı varyantların iki allelde olması da “birleşik heterozigot MEFV” olarak sınıflandırılmıştır. Eğer her iki allelde de varyant saptanmamış ise “MEFV negatif” denilmiştir.

### MEFV gen sıralama analizi

Tüm hastalar en sık 10 MEFV varyantı açısından taranmıştır. Tüm hastaların kanları EDTA içeren tüplere alınmış ve standart metod ile lenfositlerden DNA ekstraksiyonu yapılmıştır. MEFV varyantı belirlenmesi amacıyla reverse hibridizasyon yöntemi (FMF StripAssay, ViennaLab, Vienna, Austria) kullanılmıştır. Ekzon 2’de E148Q, ekzon 3’de P369S, ekzon 5’de F479L ve ekzon 10’da M680I, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H varyantları çalışılmıştır.

### İstatistik

Verilerin dağılımını belirlemek amacıyla one-sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Veriler ortalama



Şekil 1. Çalışma düzeni.

ma±standart sapma olarak sunulmuştur. Gruplar arasındaki farkların saptanması amacıyla ANOVA testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi, nümerik veriler için student t-testi veya Mann-Whitney U-testi kullanılmıştır. Veriler SPSS 11.0 programında analiz edilmiştir.

## Bulgular

Veritabanındaki 8,864 hastanın 4,991'inin (%56.3) en az bir allelinde varyant vardı. Bunlardan 748 (%57'si kadın) kişi çalışmaya alma için uygundu (Şekil 1). Tüm grubun ortalama yaşı  $36 \pm 12$  olarak saptandı. Grupların demografik verileri, akut faz reaktanları ve lipid profilleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. İnflamasyonu olan grupta beklediği gibi ESH, CRP ve lökosit değerleri inflamasyonu olmayan grup ve MEFV -/- kontrol grubuna göre daha yüksekti; inflamasyonu olmayan grup ve MEFV -/- kontrol grubu arasında fark yoktu. MEFV -/- kontrol grubu biraz daha genç ve kadın hastalardan oluşmakla birlikte gruplar arasında fark saptanmadı (**Tablo 1**). İnflamasyonu olan grupta inflamasyonu olmayan gruba ve MEFV -/- kontrol grubuna göre YDL-K düzeyi belirgin olarak düşüktü; sırasıyla  $46 \pm 14$ ,  $53 \pm 14$  ve  $59 \pm 18$ ,  $p < 0.001$ . Gruplar arasında DDL-K ve TG açısından fark yoktu. Öte yandan inflamasyonu olan grupta TK düzeyleri inflamasyonu olmayan gruba göre daha düşük düzeylerde saptanırken MEFV -/- kontrol grubuyla benzer farklılık saptanmadı (**Tablo 1**).

Bir allelinde MEFV varyantı pozitif olan kişilerin varyant dağılımı şu şekildeydi: M694V (n=389, %52), E148Q (n=135, %18), M680I (n=120, %16), V726A (n=45, %6), P369S (n=23, %3), R761H (n=15, %2), F749I (n=7, %1), K695R (n=7, %1) ve M694I (n=7, %1).

Tablo 1. Tüm bireylerin demografik ve laboratuvar özellikleri.

	İnflamasyon (-) grup (n=521)	İnflamasyon (+) grup (n=227)	MEFV-/- grup (n=125)	P
Yaş (yıl)	$36 \pm 12$	$35 \pm 12$	$33 \pm 11$	0.056
Kadın (%)	59	52	50	0.053
ESH (mm/st)	$8 \pm 6^*$	$28 \pm 19^{**}$	$8 \pm 5^*$	<0.001
CRP	$0.3 \pm 0.2^*$	$3.3 \pm 4.1^{**}$	$0.3 \pm 0.2^*$	<0.001
Lökosit (mm <sup>3</sup> )	$6.8 \pm 1.8^*$	$8.0 \pm 3.1^{**}$	$6.8 \pm 1.6^*$	<0.001
Fibrinojen	$352 \pm 92$	$453 \pm 105$	$328 \pm 63$	0.141
YDL-K	$53 \pm 14^{**}$	$46 \pm 14^{**}$	$59 \pm 18^{**}$	<0.001
DDL-K	$103 \pm 35$	$99 \pm 33$	$97 \pm 35$	0.196
TK	$175 \pm 42^e$	$165 \pm 39^e$	$170 \pm 42$	0.01
Trigliserit	$118 \pm 72$	$114 \pm 60$	$108 \pm 80$	0.484

Lipid sonuçları, CRP ve fibrinojen mg/dl olarak ifade edilmiştir. Veriler ortalama ve standart sapma olarak gösterilmiştir. **CRP**: C-reaktif protein; **DDL-K**: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; **ESH**: Eritrosit sedimentasyon hızı; **TK**: Total kolesterol; **YDL-K**: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol. p= Tüm grup ANOVA veya  $\chi^2$  değerleri. \*: 0.001, \*: <0.001, †: 0.001, ‡: 0.002

## İnflamasyonu olmayan kişiler

İnflamasyonu olmayan grubun (n=521) lipid profilleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir. MEFV varyantı homozigot ve birleşik heterozigot olan bireylerde MEFV varyantı heterozigot veya negatif olan bireylere göre daha düşük YDL-K, DDL-K ve TK serum düzeyleri vardı (**Tablo 2**). Lipid profilleri cinsiyete göre farklılık göstermekteydi ve erkeklerde daha belirgin dislipidemi vardı. Serum YDL-K düzeyleri MEFV varyantı negatif bireylerde [erkeklerde 52.5±17.5 mg/dl'ye karşı kadınlarda 61.8±16.9 mg/dl, p=0.018], MEFV varyantı heterozigot bireylerde [erkeklerde 48.4±11.7 mg/dl'ye karşı kadınlarda 58.2±14.4 mg/dl, p<0.001], MEFV varyantı homozigot veya birleşik heterozigot bireylerde [erkeklerde 43.8±10.5 mg/dl'ye karşı kadınlarda 56.2±14.8 mg/dl, p<0.001] ve M694V homozigot bireylerde [erkeklerde 40.0±11.0 mg/dl'ye karşı kadınlarda 51.3±11.7 mg/dl, p<0.001] erkeklerde kadınlara göre daha düşük düzeylerde saptandı.

## İnflamasyonu olan kişiler

İnflamasyonu olmayan grupta 227 (%30,5) kişi vardı (**Şekil 1**). YDL-K [43±13 mg/dl karşı 50±14 mg/dl, p<0.001], DDL-K [95±31 mg/dl karşı 107±36 mg/dl, p=0.009] ve TK düzeyleri [160±38 mg/dl karşı 175±40 mg/dl, p=0.006] MEFV varyantı homozigot veya birleşik heterozigot bireylerde MEFV varyantı heterozigot olanlara göre daha düşüktü.

## M694V homozigot bireyler

M694V (%52) varyantı en sık saptandı ve 69 (%13.2) kişide M694V homozigottu. İnflamasyonu olmayan grupta YDL-K, DDL-K ve TK düzeyleri M694V homozigot bireylerde, MEFV negatif, M694V heterozigot veya M694V birleşik heterozigot bireylere göre daha düşüktü (**Tablo 3**). Benzer şekilde inflamasyonu olan grupta da

YDL-K [40±11 mg/dl'ye karşı 48±14 mg/dl, p=0.001], DDL-K [86±28 mg/dl'ye karşı 104±33 mg/dl, p<0.001] ve TK düzeyleri [147±35 mg/dl'ye karşı 172±38 mg/dl, p<0.001] M694V homozigot olan bireylerde diğerlerine göre daha düşüktü.

MEFV negatif bireylerin 32'si (%26), M694V homozigot bireylerin 37'si (%54) ATP III kriterlerine göre kardiyovasküler risk altındaydı (p<0.001). Ayrıca M694V homozigot bireylerin 15'inde (%21.7), M694V homozigot olmayan bireylerin 48'inde (%7.1) YDL-K düzeyi 35 mg/dl ve altındaydı (p<0.001). Öte yandan YDL-K düzeyi 60 ve üzerinde olan birey sayısı MEFV varyantı negatif olan bireylerin 55'inde (%44), M694V homozigot bireylerin ise 19'unda (%15) saptandı (p<0.001).

## Tartışma

Bizim bildiğimiz kadarıyla bu çalışma MEFV varyantının serum lipid profili üzerinde etkisini gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışmada YDL-K, DDL-K ve TK düzeyleri en az bir MEFV varyantı taşıyan bireylerde, taşımayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklikler M694V homozigot bireylerde çok daha belirgindir. M694V homozigot bireylerde negatif kardiyovasküler etkisi olan dislipidemik değişiklikler daha belirgin olarak saptanmıştır.

Serum lipid değişiklikleri kronik inflamatuvar hastalıklar olan SLE ve RA'da daha önce gösterilmiştir.<sup>[6,7]</sup> AAA ataklar halinde seyreden bir hastalık olmakla birlikte MEFV varyantı heterozigot ve homozigot hastalarda ataksız dönemde de subklinik ve kronik inflamasyonun devam ettiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[2]</sup> Düşük TK, DDL-K, YDL-K ve yüksek trigliserit düzeyleri inflamatuvar hastalıkların karakteristik lipid değişiklikleridir.<sup>[12]</sup> Bu değişiklikler içerisinde YDL-K düzeylerinin

**Tablo 2.** İnflamasyonu olmayan grupta MEFV varyantına göre lipid profili.

	MEFV negatif (n=125)	MEFV heterozigot (n=256)	MEFV homozigot veya birleşik heterozigot (n=265)	p
YDL-K	59±18**	55±13 <sup>ab</sup>	51±15* <sup>s</sup>	<0.001
DDL-K	97±35	108±36 <sup>ec</sup>	98±33 <sup>f</sup>	0.003
TG	109±81	117±77	119±67	0.55
TK	171±42 <sup>u</sup>	182±42 <sup>uv</sup>	169±42 <sup>g</sup>	0.002

Lipid sonuçları mg/dl olarak ifade edilmiştir. Veriler ortalama ve standart sapma olarak gösterilmiştir. **DDL-K:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; **TG:** Trigliserid; **TK:** Total kolesterol; **YDL-K:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol. p= Tüm grup ANOVA veya  $\chi^2$  değerleri. \*<0.001, <sup>s</sup>:0.003, <sup>c</sup>:0.002, <sup>e</sup>:0.001, <sup>u</sup>:0.046, <sup>f</sup>:0.021, <sup>v</sup>:0.039

**Tablo 3.** İnflamasyonu olmayan grupta M694V varyantına göre lipid profili.

	MEFV negatif (n=125)	M694V homozigot (n=69)	M694V ve diğer MEFV varyantı (n=107)	M694V heterozigot (n=123)	P
YDL-K	59±18** <sup>e</sup>	45±13* <sup>sf</sup>	51±15 <sup>g</sup>	52±14 <sup>ec</sup>	<0.001
DDL-K	97±35*	87±33* <sup>ef</sup>	98±33 <sup>g</sup>	105±32 <sup>f</sup>	<0.001
TG	109±81	112±57	119±67	118±64	0.49
TK	171±42*	153±41* <sup>sf</sup>	169±42 <sup>g</sup>	176±42 <sup>f</sup>	<0.001

Lipid sonuçları mg/dl olarak ifade edilmiştir. Veriler ortalama ve standart sapma olarak gösterilmiştir. **DDL-K:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; **TG:** Trigliserid; **TK:** Total kolesterol; **YDL-K:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol. p= tüm grup ANOVA veya  $\chi^2$  değerleri. \*<0.001, <sup>s</sup><0.001, <sup>c</sup><0.001, <sup>e</sup>: 0.001, <sup>f</sup><0.001, <sup>g</sup>=0.043

deki düşüklük en sık bulgudur. Bizim çalışma grubumuzda da literatürle benzer şekilde inflamasyonu olan grupta özellikle YDL-K olmak üzere TK düzeylerinde inflamasyonu olmayan gruba göre daha belirgin düşüklük görülmüşken, DDL-K ve TG düzeylerinde SLE ve RA'da görülebilen değişiklikler saptanmamıştır. İnflamasyonun lipid profili üzerindeki potansiyel etkisi göz önüne alınarak bu retrospektif incelemede kişilerin laboratuvar olarak ataksız dönemdeki lipid değerleri ilk olarak seçilmiş ve değerlendirmeye alınmıştır. Beklendiği gibi YDL-K düzeyleri laboratuvar olarak inflamasyonu olan grupta daha düşük olmakla birlikte kesitsel olarak inflamasyonun olmadığı grupta da düşük bulunmuştur. In vitro ve hayvan modellerinde gösterildiği gibi pyrin proteini caspase 1 ve interlökin 1, yolağının inhibitörü olarak etki göstermektedir. MEFV varyantı ise interlökin 1, üretiminde yükselmeye neden olmaktadır.<sup>[13]</sup> Sarov-Blat ve ark.'nın yakın zamanda gösterdiği gibi YDL-K serum düzeyi düşük kişilerde oldukça yüksek düzeyde interlökin 1, ekspresyonu vardır.<sup>[14]</sup> Böylece interlökin 1, veya bilemediğimiz diğer sitokinler MEFV varyantı pozitif olan bireylerde dislipidemik değişikliklere neden olabilir.

Dislipidemik değişikliklerin kronik inflamatuvar hastalıklarda hızlanmış aterosklerozdan sorumlu olduğu birçok çalışmada ortaya konulmuştur.<sup>[15]</sup> AAA hastalarında da bozulmuş endotel fonksiyonu, karotis arterinde artmış intima media kalınlığı, koroner kan akımı rezervinde azalma gibi aterosklerozun erken belirteçleri gösterilmiştir.<sup>[8,16-19]</sup> Bizim yaptığımız bir çalışmada endotel fonksiyon bozukluğunun en belirgin olarak M694V homozigot hastalarda olduğu gösterilmiştir.<sup>[8]</sup> Yakın zamanda AAA hastalarında ve ilginç olarak klinik olarak asemptomatik birinci derece yakınlarında düşük serum YDL-K ve ApoA1 olduğu gösterilmiştir.<sup>[9]</sup> Herhangi bir AAA semptomu olmayan akrabalarda da YDL-K düzeylerindeki düşüklük bizlere bu dislipidemik değişikliklerin genetik kökeni olabileceğini düşündürmektedir. Bu teorimizi test etmek amacıyla oldukça geniş bir grupta MEFV varyantının lipid profilleri üzerindeki etkisini inceledik. Asemptomatik AAA akrabalarında saptadığımız sonuçlara benzer olarak bu çalışmada da MEFV varyantı homozigot özellikle de M694V homozigot bireylerde belirgin dislipidemik değişiklikler saptandı. Ayrıca oldukça geniş bir grupta ATP III raporuna göre aterosklerotik YDL-K düzeyleri özellikle M694V homozigot kişilerde olduğu görülmüştür.

Türk Kalp Çalışmasında (*Turkish Heart Study*) Türkiye'de yaşayan bireylerde oldukça düşük YDL-K düzeyleri saptanmıştır.<sup>[20]</sup> İlginç olarak Almanya'da yaşayan Türklerde de benzer değişikliklerin devam ettiği görülmüştür.<sup>[20]</sup> Bu veriler düşük serum YDL-K seviyesinin Türklerin genetik bir özelliğini yansıttığını düşündürmektedir.

Araştırmacılar düşük YDL-K değişikliklerini sigara içiciliği, hepatik lipaz aktivitesi veya ATP bağlayan transporter A1'de olan polimorfizmlerle açıklamışlardır.<sup>[21-23]</sup> Farklı bir bakış açısıyla değerlendirildiğinde Türklerin beşte birinde MEFV varyant taşıyıcılığı vardır.<sup>[24]</sup> Bizim çalışmamıza göre Türk popülasyonunda belirlenmiş olan düşük YDL-K düzeyinin bir nedeni de yüksek MEFV varyant taşıyıcılığı olabilir.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları vardır. Çalışmanın retrospektif karakterde olmasından dolayı lipid profilinin değerlendirildiği dönemdeki AAA klinik bulguları, hastalık ciddiyet skoru bu çalışmada değerlendirilmemiştir. MEFV varyantı pozitif olan kişilerin hasta mı yoksa taşıyıcı mı olduğu da belirlenmemiştir. Kolşisin AAA'da inflamasyonun baskılanmasında ve belki de dolaylı olarak lipid profili üzerinde etkisi olabilecek bir ilaçtır. Bu çalışmada hastaların ilaç kullanma durumu ve ilaç dozları da belirtilmemiştir. Bir diğer kısıtlılık da tüm hastalarda tüm akut faz reaktanları değerlendirilmemiş olmasıdır, en az iki akut faz cevabı olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Ayrıca rutin klinik uygulamada çalışılmayan serum amiloid A düzeyleri bu çalışmaya alınmamıştır. Bu nedenle inflamasyonu olmayan grup olarak değerlendirilen hastaların bir kısmı belki de ayrıntılı inceleme sonrasında inflamasyonu olan gruba dahil edilebilirdi. Son olarak Henoch-Schönlein purpurası ve spondiloartrit gibi AAA ile birlikte olabilecek diğer kronik inflamatuvar hastalıklar da sonuçları etkilemiş olabilir. Tüm bu kısıtlılıklarına rağmen oldukça yüksek hasta sayısı nedeniyle bu çalışmanın ileride yapılacak kesitsel/prospektif çalışmalar için yol göstereceği düşünülebilir.

Sonuç olarak dislipidemik değişiklikler en az bir allelinde MEFV varyantı taşıyan kişilerde, özellikle de erkeklerde ortaya konulmuştur. Bu sonuçlara göre Türk popülasyonundaki düşük YDL-K düzeylerinin bir nedeni sık MEFV taşıyıcılığı olabilir. En belirgin değişikliğin olduğu M694V homozigot erkek bireyler hızlanmış ateroskleroz açısından ele alınmalı ve ileri incelemeler bu hasta grubunda yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797-807.
2. Lachmann HJ, Şengül B, Yavuzşen TU, et al. Clinical and sub-clinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:746-50.
3. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infefvers/index.php>
4. Papadopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The population genetics of familial Mediterranean fever: a meta-analysis study. *Ann Hum Genet* 2008;72:752-61.

5. Ben-Cherit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis* 2001;60:146-9.
6. van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:184-8.
7. Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997;6:533-9.
8. Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B, et al. Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2351-3.
9. Candan Z, Akdogan A, Karadag O, et al. Effect of MEFV mutations on serum lipid levels. *Ann Rheum Dis (EULAR)* 2008; P181.
10. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/106/25/3143>
11. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109:672-93
12. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63.
13. Bertin J, DiStefano PS. The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death Differ* 2000;7:1273-4.
14. Sarov-Blat L, Kiss RS, Haidar B, et al. Predominance of a proinflammatory phenotype in monocyte-derived macrophages from subjects with low plasma HDL-cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1115-22.
15. Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 2004;33:281-92.
16. Peru H, Altun B, Doğan M, et al. The evaluation of carotid intima-media thickness in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2008;27:689-94.
17. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis* 2007;195:e161-7.
18. Sari I, Karaoglu O, Can G, et al. Early ultrasonographic markers of atherosclerosis in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2007;26:1467-73.
19. Tavil Y, Oztürk MA, Ureten K, et al. Assessment of aortic wall stiffness in patients with Familial Mediterranean Fever. *Joint Bone Spine* 2008;75:280-5.
20. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36:839-59.
21. Bersot TP, Vega GL, Grundy SM, et al. Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density lipoprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population. *J Lipid Res* 1999;40:432-8.
22. Mahley RW, Pépin J, Palaoğlu KE, et al. Low levels of high density lipoproteins in Turks, a population with elevated hepatic lipase. High density lipoprotein characterization and gender-specific effects of apolipoprotein e genotype. *J Lipid Res* 2000;41:1290-301.
23. Hodoğlugil U, Williamson DW, Huang Y, Mahley RW. Common polymorphisms of ATP binding cassette transporter A1, including a functional promoter polymorphism, associated with plasma high density lipoprotein cholesterol levels in Turks. *Atherosclerosis* 2005;183:199-212.
24. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-5.