

Ailevi Akdeniz Ateşi olan erişkin hastalarda koroner arter hastalığının belirteci olarak epikardiyal yağ doku kalınlığının değerlendirilmesi**Epicardial adipose tissue thickness in adult patients with Familial Mediterranean Fever as a predictor of coronary artery disease**Ayşe Bahar KELEŞOĞLU DİNÇER¹, Haluk Furkan ŞAHAN²**ÖZET****Amaç:**

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), ataklar halinde giden kronik oto-inflamatuvar bir hastalıktır. Ataklar arası dönemde subklinik düzeyde inflamasyonun devam etmesi nedeniyle bu hastalarda artmış ateroskleroz riski mevcuttur. Epikardiyal yağ doku yeni bir kardiyometabolik risk faktörü olup aterosklerotik riskin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı FMF tanısı ile takip edilen erişkin hastalarda epikardiyal yağ doku kalınlığının ölçülmesi ve subklinik aterosklerotik hastalık riskinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem:

Tel-Hashomer kriterlerine göre tanı almış 18 yaş ve üzeri FMF hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol bu kesitsel çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalık özellikleri, FMF gen mutasyonları ve eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, serum amiloid-A, fibrinojen, lipid düzeyleri ve tam kan sayımları çalışmaya dahil edilme esnasında kaydedilmiştir. Epikardiyal yağ doku kalınlığı, iki boyutlu transtorasik ekokardiyografi ile ölçülmüştür. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular:

Çalışmaya toplam 50 FMF (%58 kadın) hastası ile 50 sağlıklı kontrol (%54 kadın) alınmıştır (p=0,69). Sağlıklı kontrol grubunda ortalama yaş 45 yıl iken FMF hastalarında 33 yıl olup yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında fark yoktur (p=0,13). FMF hastalarında epikardiyal yağ doku kalınlığı (5,4 mm [4,7-5,8]) sağlıklı bireylere (3,0 mm [2,8-3,2]) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile akut faz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmemiştir. Epikardiyal yağ doku kalınlığı kestirim değeri belirlemek için yapılan ROC analizinde ideal sınır 4 mm olup; bu değer için duyarlılık %86, özgüllük %94, pozitif olabirlik oranı 14,3 Youden indeksi ise 0,80'dir (EAA: 0,962 %95 GA 0,924-0,999 p≤0,001).

Sonuç:

Epikardiyal yağ doku kalınlığı FMF hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olup bu durum, FMF hastalarında artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Ekokardiyografik olarak epikardiyal yağ dokunun ölçümü pratik, ucuz ve güvenilir bir yöntemdir. Erken dönemde aterosklerotik riskin belirlenmesi bu hastalarda uzun vadede mortalite ve morbiditenin azalmasına imkân sağlayabilir.

Anahtar kelimeler:

Ailesel Akdeniz Ateşi, Koroner Arter Hastalığı, Ekokardiyografi, İnflamasyon

ABSTRACT**Aim:**

Familial Mediterranean Fever (FMF), is a chronic auto-inflammatory disease characterized with recurrent attacks. In between attacks, subclinical inflammation persists which results in increased risk of atherosclerosis. Epicardial adipose tissue is a novel cardiometabolic risk factor which predicts the risk of atherosclerosis.

The aim of this study was to measure the epicardial adipose tissue thickness (EATT) and to evaluate the risk of subclinical atherosclerosis in patients with FMF.

Material and Method:

18 years old and older FMF patients diagnosed according to Tel-Hashomer criteria and age, and sex matched healthy individuals were recruited for this cross-sectional study. Disease characteristics, gene mutations, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, serum amyloid-A, fibrinogen, lipid levels and complete blood counts were recorded at the time of inclusion. EATT was measured by a two-dimensional transthoracic echocardiography. A p value <0.05 was accepted as significant.

Results:

A total of 50 FMF patients (58% female) and 50 healthy controls (54%female) were involved in the study (p=0.69). The median age of healthy controls were 45 years and FMF patients were 33 years which were statistically insignificant (p=0.13). Epicardial adipose tissue was statistically significantly higher in FMF patients (5,4 mm [4,7-5,8]) in comparison to healthy controls (3,0 mm [2,8-3,2]) (p<0.001). There were no correlations between EATT and inflammatory markers. The ROC analysis to predict the best cut-off value for EATT showed 4 mm with a sensitivity of 86%, specificity 94%, positive likelihood ratio 14.3 and Youden Index 0.80 (AUC: 0.962, 95%CI 0.924-0.999, p≤0.001).

Conclusion:

EATT is significantly higher in FMF patients compared to healthy individuals which results in increased cardiovascular risk in FMF. The measurement of epicardial adipose tissue with echocardiography is a practical, cheap and an accurate method. Determining the atherosclerotic risk in the early stages of the disease may reduce long-term mortality and morbidity in FMF patients.

Keywords:

Familial Mediterranean Fever, Coronary Artery Disease, Echocardiography, Inflammation

1 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
2 Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale Geliş Tarihi / Submitted: Aralık / December 2021

Makale Kabul Tarihi / Accepted: Mart / March 2022

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Ayşe Bahar KELEŞOĞLU DİNÇER
Adres: Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mevki Semt Polikliniği Altındağ/Ankara
ORCID: 0000-0001-8810-2869
E-posta: bdincer@ankara.edu.tr
Tel: +90 532 069 7539

Yazar Bilgileri / Author Information:

Ayşe Bahar KELEŞOĞLU DİNÇER¹, Haluk Furkan ŞAHAN²
Haluk Furkan ŞAHAN: ORCID: 0000-0003-1815-6567, halukfurkan@gmail.com

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) en sık görülen kalıtsal oto-inflamatuvar hastalık olup tüm dünyada 100,000'den fazla kişide görüldüğü, Türk toplumundaki prevalansının ise 1/1073 olduğu tahmin edilmektedir. FMF, serozal ve sinoviyal membranların tekrarlayan, kendi kendini sınırlayan inflamatuvar febril atakları ile karakterize olup 16. kromozomun kısa kolu üzerindeki MEFV (The MEditerranean FeVer gene) genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Son yıllarda, ateroskleroz patogenezi ile ilgili bilgiler değişmiş olup bu sürecin dinamik bir süreç olduğu ve ateroskleroz gelişiminin erken evrelerinden plak rüptürüne kadar giden her evresinde inflamasyonun önemli bir rolü olduğu anlaşılmıştır. Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda sistemik inflamasyona bağlı hızlanmış ateroskleroz geliştiği ve kardiyovasküler olaylara bağlı ölümlerin, mortalitenin büyük çoğunluğunu oluşturduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Bunun aksine ankilozan spondilit (AS) veya FMF gibi düşük dereceli inflamasyonun görüldüğü hastalıklarda arotenoz gelişimi ile ilgili veriler daha az olmakla beraber atakları arasındaki dönemdeki FMF hastalarının %30'unda subklinik inflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir. Bu hastalarda devam eden inflamasyonun endotel disfonksiyonu, artmış aterosklerotik yük ve trombosit aktivasyonuna yol açtığı bildirilmiştir.

Epikardiyal yağ doku (EYD), sol ventriküler apekte lokalize, miyokard ve visseral perikard arasında yer alan ve subepikardiyal koroner arterleri çevreleyen gerçek bir visseral adipoz dokudur. İnflamasyona bağlı artan adipogenez, lipogeneze diğer visseral adipoz dokulardan daha duyarlı olan epikardiyal dokuda yağ birikimine bağlı epikardiyal yağ dokuda genişlemeye yol açmaktadır. EYD ise aktif bir endokrin ve parakrin organ olup birçok proinflamatuvar sitokin, kemokin ve adipokin salgılamaktadır. Bu nedenle EYD'nin koroner arter hastalığı gelişimi ve şiddetli ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. EYD kalınlığı ise yeni bir kardiyometabolik risk faktörü olarak kabul edilmektedir. EYD kalınlığının RA, SLE ve AS gibi romatolojik hastalıklarda arttığı gösterilmiştir de erişkin FMF hastaları ile ilgili çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmanın amacı daha önceden bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan, ataksız dönemdeki FMF hastalarında EYD kalınlığının değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkez, kesitsel bir çalışma olan bu çalışmaya Nisan-Eylül 2021 tarihleri arasında üçüncü basamak romatoloji polikliniğine ayakta başvuran ve Tel-Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı olan ve akut atak döneminde olmayan 18 yaş ve üzeri erişkin hastalar sırayla ile yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kişiler dahil edilmiştir. FMF dışında eşlik eden otoimmün ve/veya otoinflamatuvar hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, arteriyel hipertansiyon, diyabetus mellitus, kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalığı, anti-hiperlipidemik ilaç kullanan, malignitesi ve akut ya da kronik enfeksiyonu olan kişiler ile gebe veya emziren kadınlar çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri (hastalık süresi, atak tipi ve süresi, kullanılan ilaçlar ve dozları) çalışmaya alınmaları sırasında kaydedilmiştir. Vücut kitle indeksleri (VKI); vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır (kg/m²). Çalışmaya dahil edilme esnasında sekiz saatlik açlık sonrası serum lipid, kreatinin, transaminaz düzeyleri, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), serum amiloid-A (SAA) düzeyleri bakılmıştır.

Etik Kurul Onayı

Çalışma T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.04.2021 tarihinde 109/20 karar numarası ile etik kurul onayı almıştır. Çalışma Helsinki İlkeleri Deklarasyonuna uygun şekilde yürütülmüş olup, çalışmaya katılan kişilerden yazılı onam alınmıştır.

Transtoraksik Ekokardiyografi

İki boyutlu transtoraksik ekokardiyografik değerlendirme standard teknikler kullanılarak Philips EPIQ 7 (Philips Ultrasound; Bothel, WA, USA) cihazı ile tek bir kardiyoloji uzmanı tarafından kör bir şekilde yapılmıştır. Rutin ekokardiyografik ölçümler American Echocardiography Association önerilerine uygun şekilde yapılmış olup epikardiyal yağ doku kalınlığı, lateral dekübit pozisyonunda optimal parasternal uzun aks görüntülerinin elde edilmesi ile ölçülmüştür. Epikardiyal yağ dokusu; miyokard duvarının dış sınırı ile perikardın visseral tabakası

arasındaki boşluk olarak tanımlanmıştır ve uzun eksen görüntülemeye sonra kısa eksen görüntülemeye orta kordal kesitte epikardiyal yağ doku ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler diastol sonunda, elektrokardiyografide R dalgasından hemen önceki kesitte üç kardiyak siklusa yapılmış olup ortalama değer alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca, uç değerler ve çeyrekler arası aralık; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Spearman testi kullanılarak epikardiyal yağ doku kalınlığı ve laboratuvar değişkenleri arasında korelasyon analizi yapılmıştır. FMF ve sağlıklı gönüllüler kıyaslanarak epikardiyal yağ doku kalınlığı kestirim değeri belirlemek için receiver operating characteristics (ROC) analizi yapılmıştır. Anlamlı sınır değerleri varlığında, bu değerlere ait pozitif olabilirlik oranları ve Youden indeksleri hesaplanarak uygun olanı seçilmiştir. p<0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 50 FMF (%58 kadın) hastası ile 50 sağlıklı kontrol (%54 kadın) alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ortanca yaş 45 yıl iken FMF hastalarında 33 yıl olup yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında fark yoktur (sırasıyla, p=0,13 ve p=0,69). Her iki grup arasında ayrıca VKI, serum kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve trigliserit düzeyleri açısından da fark bulunmamaktadır.

Tablo 1'de FMF hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları özetlenmiştir.

Tablo 1: Ailevi Akdeniz Ateşi hastaları (n=50) ve sağlıklı kontrol grubunun (n=50) demografik ve laboratuvar özellikleri

	Sağlıklı Kontrol (n=50)	FMF hastaları (n=50)	p değeri
Yaş (yıl), ortanca (IQR)	45 (27,3-52)	33 (24,8-48,3)	0,13 ^a
Kadın cinsiyet, n (%)	27 (54)	29 (58)	0,69 ^b
Sigara kullanımı, n (%)	13 (26)	5 (10)	0,037 ^b
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	24,7 (22,2-29,2)	24,9 (21,3-29,3)	0,54 ^b
Laboratuvar bulguları, ortanca (IQR)			
ESH, mm/saat	5,5 (3-11)	3 (2-9,3)	0,17 ^a
CRP, (mg/dL)	1,9 (1-3,2)	1,4 (0,7-3,6)	0,56 ^b
Hemoglobin, (g/dL)	1,9 (12,9-15,6)	14,1 (13,4-15)	0,77 ^b
Beyaz küre sayısı, (x10 ⁹ /L)	7385 (5643-8173)	6585 (5680-8298)	0,63 ^b
Trombosit, (x10 ⁹ /L)	257 (224-297)	252 (211-295)	0,58 ^b
Kreatinin, (mg/dL)	0,7 (0,64-0,85)	0,76 (0,63-0,91)	0,49 ^b
Alanin aminotransferaz, (U/L)	15 (12-27)	22 (14-40)	0,006 ^b
Serum amiloidA, (mg/L)	-	0,22 (0,1-0,59)	
Total Kolesterol, (mg/dL)	187 (158-214)	167 (142-194)	0,065 ^b
LDL, (mg/dL)	120 (100-138)	106 (89-123)	0,12 ^b
HDL, (mg/dL)	49 (40-58)	43 (37-59)	0,24 ^b
Trigliserit, (mg/dL)	117 (62-219)	113 (70-174)	0,57 ^b
Trigliserit/HDL	2,15 (1,245,19)	2,44 (1,36-70,2)	0,97
Epikardiyal yağ doku kalınlığı, (mm)	3,0 (2,8-3,2)	5,4 (4,7-5,8)	<0,001 ^b

^aMann-Whitney-U testi ^bKi-kare testi

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

FMF hastalarında epikardiyal yağ doku kalınlığı (5,4 [4,7-5,8]) sağlıklı bireylere (3,0 [2,8-3,2]) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Çalışmaya dahil edilen FMF hastalarının tamamı ataksiz dönemlerinde olup tüm hastalar kolşisin tedavisi altındadır, ortalama kolşisin dozu 1,5 gramdır. Çalışmaya dahil edilen hiçbir FMF hastası biyolojik tedavi almamaktadır. FMF hastalarının klinik özellikleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2:Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının (n=50) klinik özellikleri ve aldıkları ted.

Hastalık süresi (ay), ortalama (IQR)	108 (45 171)
Kolşisin kullanan hasta, n(%)	50 (100)
Kolşisin dozu (g), ortalama (IQR)	1,5 (1-1,5)
Bir yılda geçirilen atak sayısı, ortalama (IQR)	3 (0,8-6)
Ailede FMF öyküsü varlığı, n(%)	23 (46)
En son geçirilen ataktan sonraki süre (ay), ortalama (IQR)	5,5 (1-12)
Klinik bulgular, n(%)	
Ateş	35 (70)
Karın ağrısı	46 (92)
Eklem ağrısı	17 (34)
Artrit	7 (14)
Göğüs ağrısı	2 (4)
Bulantı	2 (4)

Hastaların 32'sinde MEFV gen analizi çalışılmış olup çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık tespit edilen mutasyon M694V homozigot mutasyondur, bunu sırasıyla M694V heterozigot mutasyon, M680I heterozigot ve M680I/V726A birleşik heterozigot mutasyonlar takip etmiştir (Tablo3).

Tablo 3:Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında tespit edilen mutasyonlar ve tipleri

Mutasyon ve tipi	FMF hastaları (n=32) n (%)
Homozigot	
M694V	8 (16)
V726A	1 (2)
M680I	3 (6)
Heterozigot	
M694V heterozigot	4 (8)
V726A heterozigot	1 (2)
E148Q heterozigot	1 (2)
A744S heterozigot	1 (2)
Birleşik Heterozigot	
M694V / V726A	2 (4)
M694V / M680I	2 (4)
M694V / R202Q	1 (2)
M694V / E148Q	1 (2)
M680I / V726A	3 (6)
M680I / R761H	2 (4)
E167D / V726D	1 (2)

Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile akut faz değerleri, hastalık süresi ve bir yılda geçirilen atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmemiştir (Tablo 4).

Tablo 4:Epikardiyal yağ doku kalınlığının akut faz değerleri ve atak sayısı ile korelasyonu

FMF hastaları (n=50)	Epikardiyal yağ doku kalınlığı	
	r _s	p değeri*
CRP	0,199	0,17
SAA	0,156	0,34
Yılda atak sayısı	0,168	0,24
Hastalık süresi	-0,050	0,73

*Spearman testi
CRP:C-reaktif protein, SAA: Serum amiloid A

Epikardiyal yağ doku kalınlıkları açısından ataklar arası dönemde CRP değeri normal olan hastalar (5,4 [4,5-5,9]) ile yüksek (≥ 5 mg/dL) olan hastalar (n=8) (5,5 [4,7-5,7]) karşılaştırılmış olup arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,87). Homozigot ve/veya birleşik heterozigot MEFV varyantı olan hastalar (n=24) ile heterozigot MEFV varyantları olan hastalar (n=8) arasında epikardiyal yağ doku kalınlıkları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde homozigot ve/veya heterozigot birleşik varyantı olan grupta epikardiyal yağ doku kalınlığı (5,4 [4,7-6,0]) diğer varyantlara göre (4,6 [3,2-5,5]) daha yüksek bulunmuştur (p=0,033). FMF hastaları ve sağlıklı gönüllüler kıyaslanarak epikardiyal yağ doku kalınlığı kestirim değeri belirlemek için ROC analizi yapıldı. İdeal sınır 4 mm olup; bu değer için duyarlılık %86, özgüllük %94, pozitif olasılık oranı 14,3 Youden indeksi ise 0,80'dir (EAA: 0,962 %95 GA 0,924-0,999 p<0,001).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, FMF hastalarında epikardiyal yağ doku kalınlığının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bu durumun FMF hastalarında artmış ateroskleroz riski ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bildiğimiz kadarıyla literatürde epikardiyal yağ doku kalınlığının FMF hastalarında arttığını gösteren az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalar genellikle pediatrik hastalarla yapılmıştır. Erişkin FMF hastalarında epikardiyal yağ doku kalınlığının artmış ateroskleroz riski ile ilişkili olabileceğini gösteren literatürde tek bir çalışma bulunmaktadır.

Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklara sebep olan ilerleyici bir patoloji olup son yıllarda yapılan çalışmalarda hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtın aterosklerozun başlangıcı ve progresyonunda anahtar rol oynadıkları gösterilmiştir. Bu nedenle kronik inflamatuvar sürecin yer aldığı birçok otoimmün hastalıkta hızlanmış ateroskleroz ve buna bağlı artmış kardiyovasküler mortalite oranı olduğu bildirilmiştir. Ateroskleroz gelişiminde endotelial disfonksiyon gerekli bir durumdur. FMF hastalarında ataklar arası dönemde subklinik düzeyde inflamasyonun devam ettiği ve bu subklinik inflamasyonun endotelial disfonksiyona sebep olarak koroner arter hastalığının gelişimine yol açtığı bildirilmiştir. Epikardiyal yağ doku kalınlığı ise son yıllarda yeni bir kardiyometabolik risk faktörü olarak gösterilmiş ve kalınlığı transtorasik ekokardiyografi ile kolaylıkla ve doğrulukla ölçülebilmektedir. Epikardiyal yağ doku, özgün anatomik ve fonksiyonel özellikleri olan parakrin ve endokrin olarak aktif bir viseral organdır. Aterosklerotik plaktaki inflamatuvar süreçte epikardiyal yağ dokunun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, sistemik inflamasyon da adipogenezis artırarak epikardiyal yağ dokuda yağ birikimine ve epikardiyal yağ dokuda kalınlaşmaya sebep olarak bir pozitif feedback mekanizma gelişmesine sebep olur. Sonuç olarak epikardiyal yağ dokudaki bu inflamasyon ve yağ birikimi, bir çok sistemik inflamatuvar hastalığı kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasından sorumludur. Son yıllarda epikardiyal yağ doku kalınlığının romatolojik hastalıklarda arttığı ve subklinik aterosklerozun göstergesi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da ataklar arası semptomsuz dönemdeki ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan FMF hastalarında sağlıklı kontrollere göre epikardiyal yağ doku kalınlığının arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da sağlıklı kontrollerin ortalama yaşı FMF hastalarından daha yüksektir. Yaş, ateroskleroz gelişimi için bir risk faktörü olup ileri yaş grubunda aterosklerotik kalp hastalığı görülme riski artmaktadır. Bizim çalışmamızda ise her ne kadar sağlıklı kontrol grubunun ortalama yaşı daha yüksek olsa da ateroskleroz gelişme riski ile ilişkili olduğu düşünülen epikardiyal yağ doku kalınlığı FMF hastalarından daha düşük bulunmuştur. Bu durum çalışmamızın sonucunu daha değerli kılmakta ve yaştan bağımsız olarak FMF'in artmış ateroskleroz ile ilişkisini vurgulamaktadır. İlk kez Uluca ve ark.'larının 45 pediatrik FMF hastası ile yaptığı çalışmada da bildirilmiştir. Epikardiyal yağ doku kalınlığının FMF hastalarında incelendiği diğer iki çalışmada da benzer şekilde epikardiyal yağ doku kalınlığının FMF hastalarında daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Literatürde gösterebildiğimiz kadarıyla, erişkin FMF hastaları ile yapılan tek bir çalışma olup 65 erişkin FMF hastasında yaş ve cinsiyet uyumlu 38 sağlıklı bireye göre epikardiyal yağ doku kalınlığının daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada epikardiyal yağ doku kalınlığı ile CRP ve SAA gibi akut faz proteinleri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Ghobrial ve ark.'larının 30 pediatrik FMF hastası ile yaptığı çalışmada da epikardiyal yağ doku kalınlığı sağlıklı çocuklara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olmakla beraber hastalık şiddeti ile korelasyon gösterilememiştir. Yine, Uluca ve ark.'larının çalışmasında da pediatrik hastalar için tanımlanan FMF hastalık şiddeti ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında ilişki gösterilememiştir. Vitamin D eksikliği kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olması nedeniyle Kozan ve ark.'ları erişkin FMF hastalarında serum vitamin D düzeylerini değerlendirmişler ve epikardiyal yağ doku kalınlığında serum vitamin D düzeyi düşük ve normal düzeyde olan hastalarda arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Lipson ve ark.'larının 162 SLE hastası ile yaptığı çalışmada epikardiyal yağ doku kalınlığı kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksek iken; inflamatuvar belirteçler olan ESH, CRP, TNF- α ve IL-6 düzeyleri arasında korelasyon gösterilememiştir. Yine, Ormseth ve ark.'larının 162 romatoid artrit hastası ile yaptığı çalışmada da epikardiyal yağ doku kalınlığı ile serum CRP, ESH ve TNF- α düzeyleri arasında anlamlı ilişki bildirilmemiştir.

FMF ile ilişkili 280'den fazla MEFV gen varyantının tespit edilmesi ile birlikte genotip-fenotip ilişkisi incelenmeye başlanmış olup homozigot ve M694V, M694I, M680I ve V726A içeren birleşik heterozigot mutasyonlarının daha şiddetli hastalık ve amiloidoz gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir . Bizim çalışmamızda da benzer şekilde homozigot veya birleşik heterozigot MEFV gen mutasyonu olan hastalarda epikardiyal yağ doku kalınlığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, daha ciddi gidişli FMF hastalarında inflamasyonun daha fazla olduğu ve buna bağlı olarak ateroskleroz gelişme riskinin daha yüksek olduğu şeklinde yorumlanabilir.

FMF tedavisinde kullanılan anti-inflamatuvar ve anti-aterogenik etkilere sahip bir alkaloid olan kolşisin FMF hastalarında serum lipid düzeylerinde azalma ve endotel fonksiyonlarında koruma sağladığı gösterilmiştir . Langevitz ve ark.'larının 290 FMF hastası ile yaptığı çalışmada FMF hastalarında iskemik kalp hastalığı oranının %15,5 olup beklenenden düşük olduğu ve bu durumun kolşisin tedavisine bağlı olduğu bildirilmiştir . Bizim çalışmamızda ve FMF hastalarında karotis intima-media kalınlığının değerlendirildiği diğer çalışmalarda da aterosklerotik vasküler komplikasyon riskinin FMF hastalarında diğer romatolojik hastalıklarda olduğu gibi arttığı gösterilmiştir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle kesitsel bir çalışma olması ve hasta sayısının göreceli olarak az olması nedenselliği göstermemektedir. Bu amaçla özellikle yeni tanı hastalarla yapılacak kolşisin tedavisi öncesi ve sonrası epikardiyal yağ doku kalınlığının değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın bir diğer kısıtlılığı ise çalışmaya dahil edilen FMF hastalarında akut faz değerlerinin normal olmasıdır. Her ne kadar ataklar arası dönemde inflamasyon subklinik düzeyde devam etse de FMF hastalarının sırasıyla sadece %52 ve %34'ünde ataklar arası dönemde serum CRP ve ESH düzeyleri yüksek tespit edilmektedir. Çalışmamızda epikardiyal yağ doku ölçümünde transtorasik ekokardiyografi kullanılması ve tek bir kardiyolog tarafından ölçülmesi bir diğer kısıtlılık olarak kabul edilebilir; çünkü özellikle obez hastalarda duyarlılığı düşük olabileceği gibi iki boyutlu ölçümlerde epikardiyal yağ dokunun tamamı değerlendirilemez. Ancak, yapılan çalışmalarda ekokardiyografik ölçümleri manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan ölçümlerle iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir .

SONUÇ

FMF hastalarında epikardiyal yağ doku kalınlığı artmış olup bu durum FMF hastalarında subklinik ateroskleroz dahil artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olabilir. Transtorasik ekokardiyografi, ucuz, kolay ulaşılabilir ve epikardiyal yağ dokumu ölçümünde güvenilir sonuç veren bir yöntemdir. Bu nedenle FMF hastalarında epikardiyal yağ doku kalınlığının ölçümü koroner arter hastalığı riskini belirlemede ve erken dönemde sağlanacak önleyici tedbirlerle bu hasta grubunda mortalite ve morbiditede azalma sağlanması açısından önemlidir.

Teşekkür

Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Çalışma için herhangi bir kurum ya da kişiden maddi destek alınmamıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept ve Tasarım: Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, Haluk Furkan Şahan
Veri toplama: Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, Haluk Furkan Şahan
Analiz: Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, Haluk Furkan Şahan
Literatür derleme ve Araştırma: Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer
Makale yazımı: Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer

KAYNAKLAR

- 1.Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *Journal of inflammation research*. 2016;9:13-20.
- 2.Onen F. Familial mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2006;26(6):489-96.
- 3.Migita K, Asano T, Sato S, Koga T, Fujita Y, Kawakami A. Familial Mediterranean fever: overview of pathogenesis, clinical features and management. *Immunological medicine*. 2018;41(2):55-61.
- 4.Chung CP, Avalos I, Raggi P, Stein CM. Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2007;26(8):1228-33.

- 5.Yüksel Ş, Ayvazyan L, Gasparyan AY. Familial Mediterranean fever as an emerging clinical model of atherogenesis associated with low-grade inflammation. *The open cardiovascular medicine journal*. 2010;4:51-56.
- 6.Livnehneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1996;26(3):612-27.
- 7.Boyraz I, Onur CS, Erdem F. Assessment of relation between neutrophil lymphocyte, platelet lymphocyte ratios and epicardial fat thickness in patients with ankylosing spondylitis. *Med Glas (Zenica)*. 2016;13(1):14-7.
- 8.Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(20):2360-72.
- 9.Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2011;22(11):450-7.
- 10.Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F, Iacobellis G. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*. 2013;111(1):73-8.
- 11.Temiz A, Gökmen F, Gazi E, et al. Epicardial adipose tissue thickness, flow-mediated dilatation of the brachial artery, and carotid intima-media thickness. *Herz*. 2015;40(3):217-24.
- 12.Lipson A, Alexopoulos N, Hartlage GR, et al. Epicardial adipose tissue is increased in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):389-93.
- 13.Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*. 1997;40(10):1879-85.
- 14.Nishimura RA, Miller Jr FA, Callahan MJ, Benassi RC, Seward JB, Tajik AJ. Doppler echocardiography: theory, instrumentation, technique, and application. *Mayo Clinic Proceedings*. 1985;60(5):321-43.
- 15.Tajik AJ, Seward J, Hagler D, Mair D, Lie J. Two-dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart and great vessels. Technique, image orientation, structure identification, and validation. *Mayo Clinic Proceedings*. 1978;53(5):271-303.
- 16.Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman Af. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *circulation*. 1978;58(6):1072-83.
- 17.Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(11):5163-8.
- 18.Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *Journal of cardiology*. 2019;73(1):22-7.
- 19.Arida A, Protogerou AD, Kitas GD, Sfrikakis PP. Systemic inflammatory response and atherosclerosis: the paradigm of chronic inflammatory rheumatic diseases. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(7):1890.
- 20.Kozan M, Ozan ZT, Demir V, Ede H. The relation of novel cardiovascular risk parameters in patients with familial Mediterranean fever. *JRSM cardiovascular disease*. 2019;8:2048004018823856.
- 21.Alsarah A, Alsara O, Laird-Fick HS. Cardiac manifestations of Familial Mediterranean fever. *Avicenna journal of medicine*. 2017;7(4):158.
- 22.Uluca Ü, Demir F, Ece A, et al. Assessment of epicardial adipose tissue thickness and the mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Italian journal of pediatrics*. 2015;41(1):1-4.
- 23.Ghobrial EE, Farag YM, Abdul-Aziz DM, Omar MA. Assessment of Epicardial Adipose Tissue Thickness in Children with Familial Mediterranean Fever. *Journal of tropical pediatrics*. 2020;66(2):121-8.
- 24.Ormseth MJ, Lipson A, Alexopoulos N, et al. Association of epicardial adipose tissue with cardiometabolic risk and metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2013;65(9):1410-5.
- 25.Gangemi S, Manti S, Procopio V, et al. Lack of clear and univocal genotype - phenotype correlation in familial Mediterranean fever patients: A systematic review. *Clinical Genetics*. 2018;94(1):81-94.
- 26.Sari I, Karaoglu O, Can G, et al. Early ultrasonographic markers of atherosclerosis in patients with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2007;26(9):1467-73.
- 27.Langevitz P, Livneh A, Neumann L, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *The Israel Medical Association journal*. 2001;3(1):9-12.
- 28.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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(11):2351-3.

29.Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(1):79-81.

30.Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography