



T.C.

BOZOK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLGULARINDA SERUM 25  
HİDROKSİ D VİTAMİN DÜZEYİ, EPİKARDİYAL YAĞ DOKU  
VE KARDİYAK RİSKİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Kozan

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Zeynep Tuğba Ozan

**YOZGAT – 2017**

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

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLGULARINDA SERUM 25  
HİDROKSİ D VİTAMİN DÜZEYİ, EPİKARDİYAL YAĞ DOKU  
VE KARDİYAK RİSKİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mustafa Kozan

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Zeynep Tuğba Ozan

**YOZGAT – 2017**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca desteğini esirgemeyen,yanında çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iyi yetişmem için yardımlarını esirgemeyen, yanında çalışmış ve kendisini tanımış olmaktan büyük onur ve gurur duyduğum çok kıymetli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Hilmi Ataseven 'e,

Tezimi hazırlamamda büyük yardımlarını ve desteğini aldığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Zeynep Tuğba Ozan'a,

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hemen her konuda manevi desteklerini aldığım Prof. Dr. Yalçın Aral'a, Yrd. Doç. Dr. Elif Börekci'ye, Yrd. Doç. Dr.Tekin Yıldırım'a,Yrd. Doç. Dr. Elif Turan'a,

Rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım ve yetişmemde emeği olan Kardiyoloji Bölüm Başkanı SayınYrd. Doç. Dr. Yaşar Turan'a, İnfeksiyon Hastalıkları Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşe Erbay'a, Göğüs Hastalıkları Bölüm Başkanı Prof. Dr.Bülent Çiftçi'ye,

Berber çalışmaktan keyif aldığım Dr. İlyas Pırtı, Dr.Ahmet Aktaş ve Dr. Adem Kara başta olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma

Beni bugünlere getiren, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hayatımın her döneminde yanımda olan aileme,

Ve asistalığım boyunca sevgi ve sabırla yanımda olan, yardımlarını eksik etmeyen sevgili eşim Tuğçe Kozan'a ve biricik oğlum Fatih Aras Kozan'asonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygı ve sevgilerimle.

Dr.Mustafa Kozan

## İÇİNDEKİLER

<b>Önsöz ve Teşekkür</b>	<b>i</b>
<b>İçindekiler</b>	<b>ii</b>
<b>Tablolar Dizini</b>	<b>iv</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>v</b>
<b>Kısaltmalar ve Simgeler Dizini</b>	<b>vi</b>

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Ailevi Akdeniz Ateşi</b>	<b>1</b>
1.1.2 Tanım ve Tarihçe	1
1.1.3 Epidemiyoloji	1
1.1.4 Etiyopatogenez	2
1.1.5 Genetik	2
1.1.6 Klinik özellikler	4
1.1.7 Tanı Kriterleri	5
1.1.8 Tedavi	6
1.1.9 AAA kardiyovasküler komplikasyonu	8
<b>1.2 D Vitamini</b>	<b>8</b>
1.2.1 Etki mekanizması	10
1.2.2 D Vitamini Eksikliği	10
<b>1.3 Epikardiyal Yağ Dokusu ve Kalp</b>	<b>12</b>
1.3.1 Anatomi	14
1.3.2 Fiziopatoloji	16
<b>1.4 Arteryal Sertlik</b>	<b>18</b>
<b>1.5 Nabız Dalga Hızı Ölçümü</b>	<b>20</b>
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>21</b>
<b>2.1. Çalışma Protokolü</b>	<b>21</b>
2.1.1. Hasta alım ve dışlanma kriterleri	21
2.1.2 Genel değerlendirme ve ölçümler	22
2.1.3. Ekokardiyografik inceleme	22
2.1.4. Laboratuvar ölçümleri	23
2.1.5. İstatiksel Analiz	24

<b>3. BULGULAR</b>	<b>24</b>
3.1. Genel Özellikler	24
3.2. Ekokardiyografik veriler	25
3.3. Laboratuvar ölçümleri	26
3.4. Grupların genel özelliklerinin karşılaştırılması	27
3.5. Grupların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması	27
3.6. Grupların laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması	29
<b>4. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>31</b>
<b>5. ÖZET</b>	<b>35</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>39</b>

## Tablolar Dizini

Tablo 1.1. Ailevi Akdeniz ateşi ile ilişkili olan MEFV mutasyonları	3
Tablo 1.2. Tel-Hashomer kriterleri	6
Tablo 1.3. 25(OH) D vitamin düzeyi ile eksiklik miktarının derecelendirilmesi	11
Tablo 1.4. 25(OH) D vitaminin kalp üzerine olan etkileri	12
Tablo 1.5. Epikardiyal yağ dokusunun fonksiyonları	16
Tablo 2.1. Çalışmadan dışlanma kriterleri	20
Tablo 3.1. Hastaların demografik ve klinik verileri	24
Tablo 3.2. Hastaların ekokardiyografik ölçümleri	25
Tablo 3.3. Hastaların laboratuvar değerleri	26
Tablo 3.4. 25 (OH) D vitamini epikardiyal yağ doku kalınlığı ile karşılaştırılması	30

## Şekiller Dizini

Şekil 1. AAA de sık görülen mutasyonların genetik farklılaşma ve ayrışmalarını içeren şematik görünüm.	3
Şekil 3. Nabız Dalga Hızı Ölçümü.	20
Şekil 4. Grupların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı değerlerinin karşılaştırılması	27
Şekil 5. Grupların nabız dalga hızı değerlerinin karşılaştırılması	28
Şekil 6. Grupların 25-OH d vitamin düzeylerinin karşılaştırılması	30
Şekil 7. Grupların CRP düzeylerinin karşılaştırılması	31

## **Kısaltmalar ve Simgeler Dizini**

- AA: Amiloid Associated  
AAA: Ailevi Akdeniz ateşi  
ASC: Apoptosis ile ilişkili benek seklinde speck benzeri protein  
AKG: Açlık kan glikozu  
ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitör  
Alx: Augmentasyon İndeksi  
ALT: Alanin Transaminaz  
AST: Aspartat Transaminaz  
ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü  
BT: Bilgisayarlı Tomografi  
BUN: Kan Üre Azotu  
CrCl: Kreatininklirensi  
CRP: C-Reaktif Protein  
DKB: Diyastolik Kan basıncı  
DM: Diabetes Mellitus  
DVR: D vitamini reseptörünü  
EFT: Epikardiyal Yağ Dokusu  
EFTK: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı  
EKG: Elektrokardiyografi  
E148Q: Ailevi Akdeniz ateşi geni  
FGF- 23: Fibroblast growth factor- 23  
FMF:Familial mediterrian Fever  
HDL: High Density Lipoprotein  
HT: Hipertansiyon



HSP: HenochSchönleinPurpurası  
IL-1 $\beta$ : İnterlökin-1 beta  
KB: Kan Basıncı  
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı  
KHD: Kalp hızı değişkenliği  
KKY: Konjestif Kalp Yetersizlięi  
KVH: Kardiyovasküler hastalık  
LDL: Low Density Lipoprotein  
MEFV: Ailevi Akdeniz ateşi geni  
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme  
NDH: Nabız Dalga Hızı  
NSAID: NonSteroidalAnti-inflamatuvar  
OAB: Ortalama Arteriyel Kan Basıncı  
PAN: PoliarteritisNodosa  
PTH: Parathormon  
RAAS: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi  
RBC: Eritrosit Sayısı  
RDW: Kırmızı Küre Dağılım Genişliği  
SAA: Serum Amiloid A  
SKB: Sistolik Kan Basıncı  
SPSS: Statistical Package for Social Science  
TG: Trigliserit  
TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon  
VDYE: D Vitamini Yanıt Elementleri  
VKİ: Vücut Kitleİndeksi  
1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub>: Kalsitriol  
7-DHC:7-Dehidrokolesterol  
25(OH)D<sub>2</sub> vitamini: Ergokalsiferol  
25-OHase: 25-hidroksilaz enzimi  
25-OH-Vitamin D<sub>3</sub>: Kalsidiol  
WBC: Beyaz Küre



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

### 1.1 Ailevi Akdeniz Ateşi

#### 1.1.2 Tanım ve Tarihçe

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçişli, tekrarlayan karın ağrısı, ateş, peritonit, artrit ve cilt bulguları ile seyredabilen, otoimmün bir hastalıktır(1,2). Dünyanın değişik bölgelerinde sporadik olarak rastlanabilen AAA hastalığı Türk, Ermeni, Arap gibi toplumlarda daha sık görülmektedir (3,4).

İlk AAA hastalığı 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından Yahudi bir kız çocuğunda tekrarlayan ateş, karın ağrısı semptomları ile “*olağandışı tekrarlayan peritonit*” olarak teşhis edilmiştir (4). 1945 yılında ise Siegal bu hastalığı “*iyi huylu tekrarlayan peritonit*” olarak raporlamıştır (5). 1951 yılında Cattan ve arkadaşları AAA hastalığının böbrek tutulumu ve diğer semptomlarını tanımlamışlardır (6). 1958 yılında ise İsraili araştırmacılar Ailevi Akdeniz Ateşi ismi ile hastalığın teşhisini koymuşlar ve AAA hastalığının genetik geçiş ve amiloidoz ile ilişkisini göstermişlerdir (7).

#### 1.1.3 Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığının Türk, Yahudi, Ermeni, Araplar gibi Doğu Akdeniz’e kıyaslı olan bölgelerde epidemiyolojisi daha yaygındır. Bu bölgeler arasında ise Kuzey Afrika Yahudilerinde, Askanizi Yahudilerine göre daha yaygın bulunduğu görülmüştür. Bu toplumlarda AAA nin gen taşıyıcılık oranı %20 lere kadar yükselmekte iken, tüm dünyada ki AAA tanılı hastalarda gen taşıyıcılığı oranı %0,1 olarak saptanmıştır (8,9). Bunun yanısıra günümüzde Almanya, Polonya gibi orta Avrupa ülkelerinde ve Yunanistan, İtalya gibi güney Avrupa ülkelerinde hatta Japonya gibi Uzakdoğu ülkesinde AAA saptanmıştır (10,11).

Türklerde Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) gen taşıyıcılığı %20 olarak belirlenmiştir (12). Türklerde hastalığın görülme sıklığı ortalama olarak 1000 kişiden biri olarak düşünülmektedir (9,12). 1946 yılında Türkiye’de ilk AAA hastalığı teşhis edilmiştir (13). Türkiyede İç Anadolu, Karadeniz ve Doğu Anadolu bölgesinde Akdeniz bölgesine göre daha yaygın görüldüğü saptanmıştır (9).

#### 1.1.4 Etiyopatogenez

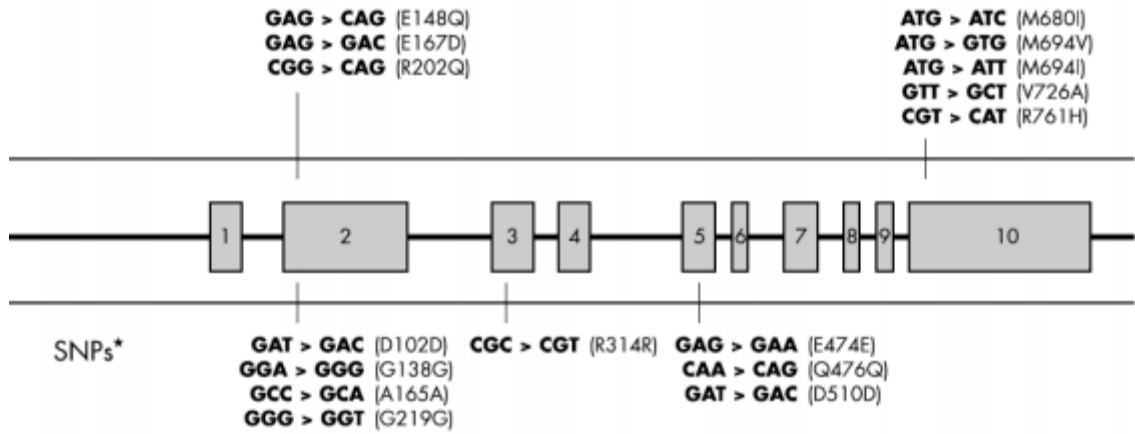
Ateş, karın ağrısı, cilt bulguları, artrit ile seyreden AAA otozomal resesif geçişli otoimmün bir hastalıktır (1,14). Pysin proteinin geni olan psirin/marenostin 92. aminoasit terminalinin AAA hastalığına yol açtığı düşünülmektedir. İmmün sistemde psirin proteini nötrofil inhibisyonuna yol açarak görev almaktadır. Pysin proteininde yapısal ve fonksiyonel bozukluğa yol açan nedenin MEFV (Ailevi Akdeniz ateşi geni) mutasyonu olduğu saptanmıştır. AAA hastalığına neden olan MEFV gen mutasyonu ise iki aminoasitin yer değiştirmesi sonucu oluşan noktasal mutasyonlardır. Pysin proteini ASC (apoptozis ile ilişkili benek şeklinde speck benzeri protein) denilen bir adaptör protein ile psirin domainleri aracılığı ile spesifik etkileşime girer (15). Pysin ile ASC bileşimi interlekin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) salınımında, nükleer faktör kappa B aktivasyonunda ve apoptoz düzenlenmesinde görev almaktadır. Ateş ve inflamasyona neden olan ise IL-1 $\beta$ dir (16). AAA hastalığı etiopatogenezini için psirin protein hipotezi ile birlikte başka hipotezlerde ortaya atılmıştır. Hücre membran harabiyetine yol açan C5a inhibitör protein eksikliğine bağlı olarak C5a'nın nötrofiller üzerindeki güçlü kemotaktik etkisinin baskılanamaması, AAA ataklarına neden olan yağ metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak oksidan maddelerin üretilmesi, lipokortin yetmezliğine neden olacak fosfolipidleri araşidonik asite çeviren fosfolipaz-A2 enziminin inhibisyonu, katekolamin sentezinde bozuklukları sürülen hipotezler arasında yer almaktadır.

#### 1.1.5 Genetik

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığı sıklıkla otozomal resesif kalıtılır. Daha önceleri AAA hastalığının otozomal dominant olarak da kalıtıldığı belirtilse de 2000 yılından itibaren otozomal dominant kalıtılan AAA hasta sayısı beş tane (17).

AAA hastalığında en sık görüleni M694V olmak üzere beş yaygın mutasyon belirlenmiştir (18). Daha önce yapılan birçok çalışma göstermiştir ki Homozigot M694V mutasyonuna sahip AAA hastalığında prognoz daha kötüdür.

**Şekil 1.** :Ailevi Akdeniz Ateşi'nde sık görülen mutasyonların genetik farklılaşma ve ayrışması (17)



Homozigot M694V mutasyonuna sahip AAA hastalarının daha sık atak geçirdikleri, daha fazla kolşisine ihtiyaç duydukları, amiloidoz gelişimine daha yatkın oldukları saptanmıştır. Hem M694V homozigot hem de heterozigot mutasyona sahip hastalarda amiloidoz gelişme riski bulunmaktadır. Fakat Türkiye de yapılan üç çalışmada M694V diğer genlerden klinik olarak farklı olmadığına dair sonuçlar bulunmuştur (20,21).

**Tablo 1.1** :Ailevi Akdeniz ateşi ile ilişkili bulunan MEFV mutasyonları (20)

Ekzon 1	Ekzon 2	Ekzon 3	Ekzon 5	Ekzon 9	Ekzon 10
A89T	G111G	T309M	V469L	I591T	D661N
	R143P	R354W	H478Y		M680L
	E148Q		F479L		M680IGA
	R151S		I506V		T681I
	E167D				Y688X
	T177I				I692DEL
	S179I				M694V
	G219G				M694L
	E225D				M694DEL
	S242R				M694I
	T267I				K695R
	A268V				V726A
	P283L				F743L
	A289V				A744S
					R761H

Diğerlerine kıyasla E148Q (Ailevi Akdeniz ateşi geni) mutasyonuna sahip AAA hastalarının daha iyi prognoza sahip oldukları görülmüştür (19).

### **1.1.6 Klinik özellikler**

Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) hastalığı; plevra, sinoviya, seroza tutan ve ateş ve serozit atakları ile seyreden bir hastalıktır. Atakların büyük çoğunluğu 20 yaşından önce başlar, sadece %10 kadar bireyde atakların 20 yaşından sonra başladığı tespit edilmiştir (22). Ataklar çoğu zaman akut seyirlidir ve yaklaşık 6-96 saat arasında sürmektedir. AAA hastalarında ataklar arasındaki dönemde herhangi bir klinik yoktur.

AAA hastalarında 38,5-40 derece arasında olan ateş 1-3 saat seyretmektedir ve ateş yüksekliği AAA hastaları açısından önemli bir bulgudur. Ateş yüksekliğinden hiç bahsetmeyen hastalardada bulunmaktadır. Fakat bu hastaların büyük çoğunluğunun kendi vücut sıcaklığını ölçmedikleri belirlenmiştir. Ateş, AAA hastalarında çok yaygın olmasada ilk semptom olarak kendini gösterebilir (23).

AAA'nde en sık semptomlar arasında abdominal ataklar sayılabilir ve bireylerin %95'inde görülmektedir (9,22). AAA hastalarında başlangıçta karın ağrısı lokalizasyonu vardır fakat sonrasında tüm batına yayılmaya başlar. Generalize akut peritonit tablosuyla benzer klinik ve patolojik bulgular bulunmaktadır. AAA hastalığının atak süresince sıklıkla kabızlık görülmesine rağmen %10 oranında ishal de görülebilmektedir (23). AAA hastalarında ataklar sırasında oluşan inflamasyon ile periton üzerinde nötrofilden zengin oluşan eksudalar fibroz bant oluşabilmekte ve mekanik ileus tablosu gelişebilmektedir (22,23).

AAA hastalarında ataklar, 6-20 saat sonunda gerilemeye başlar ve 24-48 saat sonunda kaybolur (2,22).

AAA hastalarında en sık semptomlardanbiri de eklem ağrısıdır. Eklem ağrısı AAA hastalarının %75'inde görülmekte ve %15'inde ise ilk semptom olarak saptanmaktadır (22).

AAA hastalarında eklem tutulumu %50-70 oranında görülmekte ve çoğu hastada tek semptom olarak kendini göstermesi nedeniyle çoğu kas iskelet hastalıkları ile ayırıcı tanısı yapılamayabilmektedir (11). Artrit, AAA hastalarında ilk semptom olarak da kendini gösterebilmektedir (40). AAA hastalarında artritler erozyon bırakmayan, gezici tarzda ve oligoartiküler veya poliartiküler şeklinde görülebilmektedir. Eklem semptomlarının Yahudilerde diğer toplumlara göre daha yaygın görüldüğü saptanmıştır (9, 24, 25). Alt ekstremitelerde büyük eklemlerinde ortaya çıkan akut monoartrit AAA hastalarında en sık artrit

tablosudur. Artrit daha çok 39-40 derece ateşle seyrederek ve sıklıkla kendiliğinden geriler. AAA hastalarında artrit atakları bir hafta içerisinde kendiliğinden gerilerken, %5 hastada diz ve kalça eklemlerini tutan artrit tablosu uzayabilmektedir. AAA hastalarının bir kısmında kronik destrüktif artrit meydana gelebilir ve eklem replasmanına ihtiyaç duyulabilir (26).

AAA hastalarında ayak bileği ve ayak sırtında kendiliğinden iyileşebilen, 10 santimetreye kadar büyüyen ve ağrılı, ödemli erizepel benzeri eritem oluşabilir. Bu erizepel benzeri eritemin uzun süre seyahat sonrası çıkması özgündür ve ateş ve artralji eşlik edebilir (22).

AAA hastalarında 6 haftadan fazla ve kolşisine yanıtız, uzamış febrilmiyalji hastalığının seyri sırasında görülebilir. Uzamış febrilmiyalji daha çok alt ekstremitelerde görülür, dinlenmekle veya non steroid antiinflatuvar ilaçlarla (NSAID) düzelir (7,27).

AAA hastalarında; Henoch Schönlein Purpurası (HSP), Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitler daha sık görülmektedir (28). Ayrıca AAA hastalarında ankilozan spondilit sıklığının arttığı da gösterilmiştir (29,30).

AAA hastalarında %30 hastada amiloidozdan bağımsız splenomegali bulunmaktadır. Böbreklerde amiloid birikimi sonucu gelişen böbrek yetmezliği AAA hastalarının en korkulan komplikasyonudur (31). Nefrotik sendromun klinik özelliklerini gösterir. Böbrek amiloidozu gelişme riski kolşisinin tedavide kullanılmasından önceki yıllarda çok yüksek iken, kolşisin sonrası görülme sıklığında belirgin azalma olmuştur (32,33). Asemptomatik hastalarda atak olmaksızın amiloidoz gelişmesi AAA hastalarında atak sıklığının amiloidoza etkisinin olmadığını göstermiştir (34). Fakat son zamanlarda hastalık şiddetinin amiloidoza etkisinin olduğu görüşü savunulmaktadır. Amiloidoz ve artrit gelişim sıklığı M694V ve V726A (Ailevi Akdeniz ateşi geni) mutasyonu taşıyan hastalarda diğer mutasyon taşıyan AAA hastalarına göre daha yüksek oranda bulunmuştur (35,36). AAA hastalarında erkek cinsiyet olmak ve ailede amiloidoz hikâyesi olması gibi nedenler amiloidoz gelişim sıklığını artırabilir (37).

Miyopati ve ileti sistem defektlerikardiyak amiloidoza bağlı olarak gelişebilmektedir (38,39).

### **1.1.7 Tanı Kriterleri**

Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) tanısının temelini klinik, aile öyküsü ve moleküler tarama oluşturmaktadır. AAA tanısı koymada klinik ile birlikte atak sırasında sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4 gibi akut faz reaktanlarının artışı

destekleyicidir (26). Atağın sonlanmasıyla akut faz reaktanları normale döner. Ataklar arası dönemlerde de akut faz reaktanlarının yüksekliğinin devam ettiğini gösteren yayınlar da mevcuttur (41). Son yapılan çalışmalar eşliğinde AAA tanısı Tel-Hashomer ve Lineh ve arkadaşlarının yapmış olduğu kriterler ile yapılmaktadır (42,43). En sık kullanılan tanı kriteri Tell-Hashomer tarafından geliştirilen sınıflamadır.

**Tablo1.2.**Tell- Hashomer kriterleri (42)

<b>Major Kriterler</b>	<b>Minör Kriterler</b>
1.Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları 2.Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması 3.Kolşisin tedavisine iyi yanıt	1. Tekrarlayan ateş atakları 2. Erizipel benzeri eritemin varlığı 3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü
<b>Kesin tanı:</b> 2 major veya 1 major +2 minör kriter	

Olası tanı için ise 1 major kritere ilave 1 minör kriter gereklidir. Genetik analiz ise arada kalan hastalara yapılması uygundur. AAA hastalarında tanı konmada en önemli kriterlerden biri ise MEFV geninin ve diğer mutasyonların saptanmasıdır.

### **1.1.8 Tedavi**

Kolşisin tedavisi, AAA tedavisinin temelini oluşturmaktadır (44). Kolşisin tedavisinin AAA hastaları üzerinde en önemli etkilerinden birtanesi atak sıklığını ve süresini azaltmasıdır. AAA hastalarında 1-2 mg kolşisin kullanımı ile atak önlenmesinin yanı sıra amiloidoz oluşumunun engellediği gösterilmiştir. Kolşisin kullanan AAA hastalarında proteinüri gelişiminin azaldığı ile ilgili veriler de bulunmaktadır (32). Atak sırasında alınan kolşisin amiloidoz gelişimini azalttığını kanıtlayan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Önerilen profilaktik kolşisin dozu 1–1,5 mg/gündür. AAA hastalarında amiloidoza bağlı proteinüri ve nefrotik sendrom gelişiminde kolşisin kullanımının ileri vadede iyi sonuçlar doğurduğuna dair kanıtlar mevcuttur (32).



Kolşisin mikrotübüllerde polimerazasyonu inhibe ederek etkisini gösterir (20). Bu etkiside her bir kolşisin molekülü tübül moleküllerine bağlanarak etki gösterir. Bunun neticesinde mikrotübül uzaması durur ve polimerizasyon engellenmiş olur. Kolşisin hücre içi sinyal yollarını hücre iskeletini bozarak da etkiler. Böylece sitokin ve kemokin etki mekanizmalarında değişime neden olur. Kolşisin en büyük ve önemli etkisini lökositler üzerinde gösterir. Bunu da lökositlerin adezyonunu, hareket kabiliyetini ve sitokin salınımını engelleyerek yapar. Bu etki kolşisinin anti inflamatuvar etkisi olarak da değerlendirilebilir. Ayrıca bu anti inflamatuvar etkisi sayesinde kolşisin birçok hastalık için kullanılmaktadır. Kolşisinin inflamasyona olan etkisini ise siklooksijenaz 1 ve 2 enzim inhibisyonu üzerinden yaptığı düşünülmektedir (45).

Kolşisin kullanımının AAA hastalarında son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde yeri olmadığı görülmektedir (46). Ve bunun ile birlikte düşük doz kolşisin kullanımının böbrek fonksiyonlarında yükselmelere engel olamadığı saptanmıştır (46). Bundan dolayıdır ki amilodoz gelişen AAA hastalarına düşük doz yerine 1,5-2 mgr/gün gibi yüksek doz kolşisin kullanılması gerekmektedir. Ayrıca amiloidoz nedeniyle böbrek transplantasyonu geçiren AAA hastalarının 1,5 mgdan daha düşük kolşisin kullanımının tekrar amilodoza sebep olacağı düşünülmektedir (47).

AAA hastalarının akut atakta kullanacağı ek bir ilaç yoktur. Kolşisin terapötik aralığı dar bir ilaçtır ve yan etki gelişim olasılığı yüksektir. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare en sık görülen yan etkilerdir. %20 hastada bu yan etkiler saptanmaktadır. Yan etki oluşumunu önlemek için kolşisin düşük dozda başlanıp sonrasında hastanın tolere edebileceği doza çıkılabilir.

Gebelik ve emzirme kolşisin kullanımına uygundur. Ancak şu bir gerçek ki kolşisin kullanımı trizomi 21 sıklığını artırmakta fakat gebelik boyunca amniyosentez ile birlikte trizomi 21 gelişim sıklığı belirlenebilmektedir (50). Kolşisin erkek infertilitesine, oligospermi, azospermi ve sperm hareket bozukluğuna neden olarak yol açmaktadır (51). Kolşisin kullanan çoğu erkek çocuk sahibi olabilmektedir (52).

Kolşisin anne sütüne geçmektedir (53). Akut kolşisin zehirlenmesi böbrek yetmezliği olan hastalarda daha sık görülmüştür.

Kolşisin kullanımına rağmen %5-10 AAA hastalarında atak görülmeye devam etmektedir (52). Bu tip hastalar için hala kanıtlanmış bir tedavi yöntemi yoktur. Kolşisin direnci olan birçok AAA hastası üzerinde selektif serotonin gerilim inhibitörleri, talidomid ve etanercept gibi birçok ilaç denenmiş, fakat önemli bir etkisi görülemediği (52).

### **1.1.9 AAA kardiyovaskuler komplikasyonu**

AAA hastalığında atak dışı dönemlerde de subklinik düzeyde enflamasyon devam etmektedir. Süregelen enflamasyon; endotelial disfonksiyonuna yol açarak kardiyovasküler sistemi olumsuz etkileyebilir. Yapılan çalışmalar sonucunda; AAA'lı hastalarda perikardit, ritm bozuklukları, ateroskleroz, ventrikül fonksiyon bozuklukları ve aort elastisitesinde değişiklikler olabileceği bildirilmiştir (44).

Akut serözit atakları ile seyreden AAA hastalığında; perikardit ve perikardiyal efüzyon bilinen kardiyak antitelere dendir. Perikardit görülme sıklığı Türkiye'de yapılan çalışmalarda %1,4- %3,6 oranında bildirilmiştir (48). Tekrarlayan perikardit atakları sonucunda oluşan adezyonlar restriktif perikardit ve kardiyak tamponat gelişimi için risk faktörüdür (56). Akçay ve arkadaşları AAA tanılı hastalarda ventriküler aritmilere eğilim olabileceğini göstermişlerdir (57). Kronik enflamasyon nedeni ile AAA'lı hastalarda erken koroner arter hastalığı gelişmesi risk mevcuttur (48). Yapılan birçok çalışmada AAA'lı hastalarda hem sağ hem de sol ventrikül fonksiyonlarının bozulabileceği gösterilmiştir (49,54,55).

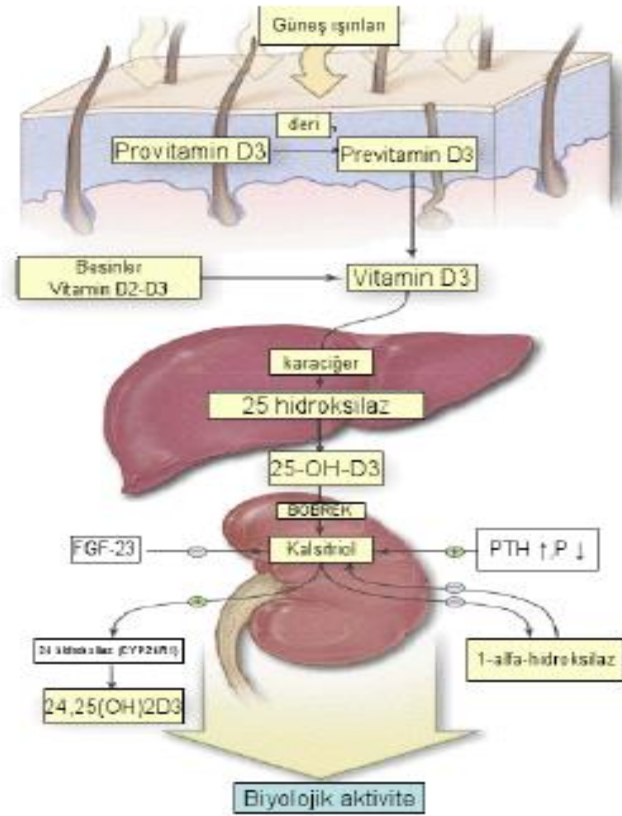
Enflamasyon sonucu dolaşımdaki enflamatuvar mediyatörlerdeki artış aortik intimaldaki elastini azalır ve arteriyel sertlikte artış ile sonuçlanır. Arteriyel sertlik indeksi, aort elastisitesini yansıtır. Aort elastisitesi ise kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir. Tavil ve arkadaşlarının çalışmasında; AAA'lı grupta arteriyel sertlik indeksinin arttığı bildirilmiştir (54).

### **1.2 D Vitamini**

Steroid hormon yapısında olan D vitamininin %95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenmektedir. D vitamininin ilk sentez basamağını oluşturan kolesterol güneş ışınlarının etkisi ile 7-dehidrokolesterole (7-DHC) çevrilmekte ve periferik kandan tekrar derinin malpighi tabakasına ulaşmaktadır. Güneşin deri ile teması ile birlikte yüksek enerjili mor ötesi ışınlar (290-315nm) epidermisi kateder ve 7-DHC'deki çift bağlar tarafından absorbe edilir. Bir  $\alpha$ -1 globülin olan D vitamini taşıyıcı protein (DBP) deride sentez edilen D3 vitaminine bağlanarak karaciğere aktarılır (58,59). D vitamini karaciğerdeki mitokondri ve/veya mikrozomlarda bulunan 25-hidroksilaz enzimi (25-OHase) ile birlikte 25-hidroksi

ergokalsiferole (25(OH)D<sub>2</sub>) veya 25 hidroksi kolekalsiferole (25(OH)D<sub>3</sub>) dönüşür. Diğer bir adı 25(OH)D<sub>3</sub> kalsidioldur. D vitamininin feedback mekanizması karaciğerde meydana gelen 25-hidroksilasyon basamağıdır, böylece D vitamini sentez regülasyonu sağlanmış olunur (59). Sonrasında 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini dönüşümü sağlar. 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini aktif D vitamindir. 1-alfa hidroksilaz enziminin yaygın bulunduğu yerlerden biri de böbreklerin proksimal tübül kısmıdır. 25-hidroksivitamin D nin, 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşümünün sağlandığı yerler; meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlardır. D vitamini sentezinin anahtar basamağının ise 1-alfa hidroksilaz basamağı olduğu gösterilmiştir (60,61).

**Şekil 2. :** D vitamini sentez ve metabolizması (58)



Vücudumuzda D vitamini miktarını gösteren en iyi parametre 25 (OH) D vitamindir. Normal olarak kandaki miktarı 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişkenlik gösterir. Yarı ömrü 21 gün olmasından dolayı vücuttaki D vitamini miktarı hakkında en iyi bilgi veren parametredir.

Parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor ve fibroblastbüyüme faktörü- 23 (FGF- 23)1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynar. PTH, D vitamin düzeyini arttırmaktadır. Kandaki kalsiyum seviyesi 8,8mg/dl seviyesine indiği zaman PTH seviyesinde yükselme olur ve kemikten kana kalsiyum geçişi olmaktadır. Böbrekler üzerine PTH etki ederek 1,25(OH)<sub>2</sub>D yapımını uyarır ve kemik ve bağırsaktan kana kalsiyum geçişini uyarır, negatif feedback ile PTH üzerinden 1,25(OH)<sub>2</sub>D yapımı düzenlenmiş olur (58).

Kemikte sentezi olan FGF-23, ince barsak ve böbrekler üzerinde sodyum fosfor karşılıklı değişimi ile birlikte kandaki fosfor miktarını artırır. FGF-23, 1,25(OH)<sub>2</sub>D yapımını inhibe etmekte ve 24-hidroksilaz enzimini redükte etmektedir (67).

24-hidroksilasyon D vitamininin karaciğer ve böbrekte yıkımını sağlayan enzimatik basamaktır. D vitamini yıkımında daha polar ve hızlı atılmasını sağlayan 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 24-hidroksilasyonla “calcitroik aside” dönüşür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini 24 hidroksilaz enziminin aktivasyonunu yükseltir ve böylelikle safradan atılımını sağlayacak 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini inaktif formuna dönüştürülmesine neden olur (68).

### 1.2.1 Etki mekanizması

D vitamini etkilerini hücrelerin çekirdek ve sitoplazmasında bulunan vitamin D reseptörü (VDR) ayesinde göstermektedir. VDR, vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler süper ailesindedir. VDR'nün hormon bağlanan bir kısmı, N terminal ucu ve DNA bağlanması için bir kısmı bulunmaktadır. VDR 12Q13-14 geninde bulunan 50 kdalton ağırlığında 427 aminoasitten oluşan proteindir. VDR hipofiz, paratiroid, pankreas gibi organlarda bulunduğu gibi barsak, kemik, gonadlar, meme ve ciltte de bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca monosit, T ve B hücreleri gibi immun sistem hücrelerinde de bulunmaktadır. Bu dokulardaki hücreler VDR bulunması ile birlikte 1,25 OH D vitamin üretiminin olduğu hücrelerdir (58,69).

D vitamini reseptöre bağlandıktan sonra sterol-reseptör kompleksi, retinoik asit X reseptörü ile ilişkiye girer; bunun sonucunda oluşan heterodimerik oluşumlar spesifik DNA bölgelerine bağlanır. Bu spesifik DNA bölgeleri D vitamini yanıt elementleri (VDYE) olarak adlandırılır. VDYE ile oluşturulan bağlantılar farklı gen transkripsiyon oluşumları sağlamaktadır ve kemikten osteokalsin, alkale fosfat (ALP), osteopontin salınımı ve barsaklarda kalsiyum bağlayıcı protein sentezi sağlanmaktadır (69,70).

1,25 (OH)<sub>2</sub>D'nin çekirdek üzerine etkileri yanı sıra çekirdek dışı etkileri de mevcuttur. Aktif D vitamini plazma membran reseptörüne bağlanarak cAMP veya MAP gibi ikinci

habercileri aktive ederek ve voltaj bağımlı Ca ve Cl kanallarını açarak vasküler düz kaslar, bağırsaklar, pankreas beta hücreleri ve monositler üzerinde de etkili olmaktadır (58-60).

Vitamin D'nin klasik olmayan etkilerinden bahsederken; hormon sekresyonunun regülasyonu, immün fonksiyonların regülasyonu, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının düzenlenmesi unutulmamalıdır (60). Aktif D vitamini normal kemik mineral dengesinin sürdürülmesinin yanısıra insülin sekresyonunda da rol oynar. VDR ve calbindin-D pankreas  $\beta$  hücrelerinde saptanmıştır. Hayvan deneylerinde calbindin-D'nin intraselüler kalsiyumu düzenleyerek insülin salınımını modüle edebileceği gösterilmiştir (61),

25(OH) D vitamini reseptörleri T ve B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere tüm immün sistem hücrelerinde tespit edilmiştir. Aktif 25(OH) D vitaminin makrofajların ve natural killer hücrelerinin fagositoz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (62). Vitamin D hem doğal hem kazanılmış immünitede önemli rol oynar. Aktif D vitamini monositlerin mikobakterileri öldürme etkisini güçlendirebilmektedir (63). Ayrıca D vitamininin Th 2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinleri artırdığı, Th 1 ve TH17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar üretimini azalttığı gösterilmiştir (62,63).

Ayrıca yapılan hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında aktif D vitamininin hücre farklılaşmasını artırdığı, kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, antiinflamatuvar, proapoptotik ve antianjiogenik özellikler sunduğu gösterilmiştir. Laboratuvar çalışmalarında aktif D vitamininin VDR'ye bağlanarak hücre proliferasyonundan sorumlu çeşitli genleri regüle ederek kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (64).

### 1.2.2 D Vitamini Eksikliği ve Kardiyovasküler Etkileri

Vücudumuzda D vitamin göstergesi olarak 25(OH) vit D düzeyleri kullanılmaktadır.

**Tablo 1.3.**25(OH) D vitamin düzeyi ile eksiklik miktarının derecelendirilmesi (72)

25(OH) D vitamin düzeyi	Eksiklik miktarı
0-20 ng/ml	Aşık eksiklik
21-29 ng/ml	Hafif düzeyde eksiklik
30-100 ng/ml	Optimal düzey

Yapılan birçok çalışma göstermiştir ki 25(OH) D vitamini değerinin 75-110 nmol/L (30-44 ng/mL) gibi değerlerde tutulmasının birçok faydası olduğu gibi kalp damar hastalıkları, otoimmün hastalıklar, kanser gelişimi, enfeksiyon oluşum riski, tip 2 diyabetes mellitus (DM) gelişim riskini azalttığı saptanmıştır (65,71).

D vitamini eksikliği için risk grubunda olanlar; kapalı ortamlarda büyüyenler, D vitamini etkileyen ilaç kullananlar, 70 yaş üzerinde olanlar, toplum olarak kapalı giyim tarzına sahip olanlar olarak sayılabilir. D vitamini yağ dokusunda depolanır ve ihtiyaç durumunda salınır. Obez olmayan kişilerde yağ miktarının azlığı neticesinde D vitamini değerleri daha düşük saptanmıştır (72). Fakat obezite ile D vitamini arasındaki bağlantı henüz kesin olarak ifade edilememiştir (73,74).

**Tablo1.4.** 25(OH) D vitamini kalp üzerine olan etkileri (77)

Damarlar üzerine etkisi	Miyokard üzerine etkisi	Kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olan etkisi
-Vasküler kalsifikasyonun inhibisyonu -Endotel fonksiyonlarının iyileştirilmesi -Antiaterosklerotik etki	-Kalsiyum akımının modülasyonu ve kontraktilite -Antihipertrofik etki -Renin supresyonu	-Antihipertansif etki -Antidiyabetik etki -PTH supresyonu -Antiinflamatuvar etki -Antioksidatif etki -Renoprotektif etki

VDR ve 1- $\alpha$  hidroksilazdan yoksun, normal kalsiyum düzeyine sahip farelerde kontraktilite artışı ve sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı miyokard kas kitlesinde artış ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu ve kültüre kardiyomyositler üzerinde vitamin D metabolitlerinin antihipertrofik ve antiproliferatif etkileri gösterilmiştir (75). Hayvan deneylerinde aktif D vitamini kardiyomyositlerin relaksasyonunu hızlandırdığı ve kalbin diastolik fonksiyonlarını iyileştirdiği tespit edilmiştir (76).

Ayrıca PTH düzeyleri kan basıncını artışı ve kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkilendirilmekte; aktif D vitamini takviyesi ise PTH düzeyindeki yükselmeyi düşürerek olumlu etki yaratmaktadır. Vitamin D'nin renoprotektif etkisi de anti-proteinürik, immünomodülatör ve antiinflamatuvar olmasıdır (75).

D vitamini düzeyleri hipertansiyon ile de ilişkilendirilmektedir ve çalışmalarda doğal vitamin D takviyesinin sistolik kan basıncını 2-6 mmHg kadar azalttığı gösterilmiştir (77).

Vitamin D'nin antiaterosklerotik etkileri; makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe etmesi, vasküler düz kas hücre proliferasyonunun ve migrasyonunun down regülasyonu, endotelyal adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonun süpresyonu sonucunda gerçekleşmektedir (78).

Bilindiği üzere kardiyovasküler hastalıklar son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda en önemli ölüm nedenidir ve D vitamini eksikliği son dönem böbrek yetmezliği gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (79). Kronik Böbrek Hastalığı olanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda D vitamini eksikliğinin koroner vasküler kalsifikasyon, kalp yetmezliğini içeren kalp hastalıkları ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (75). Ayrıca hemodiyaliz programında olan diyabetik hastalarda düşük 25 (OH) D düzeylerinin ani kardiyak ölümle ilişkili olduğu vurgulanmıştır (80).

“Framingham Offspring Study” çalışmasında kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 1739 birey ortalama 5,4 yıl boyunca takip edilmiş ve 25 (OH) D düşük olanlarda kardiyovasküler olayların % 53-80 daha fazla olduğu saptanmıştır (81). Başka bir çalışmada, koroner anjiyografi yapılan 3258 hasta ortalama 7,7 yıl boyunca takip edilmiş, 25(OH)D düzeyi düşük olanlarda kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite daha yüksek bulunmuştur (82).

Yukarıda anlatılanlarla birlikte D vitamin eksikliğinin hipertansiyon, diabet ve obeziteye neden olabileceği ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (72,73)

### **1.3 Epikardiyal Yağ Dokusu ve Kalp**

Kalbin viseral yağ dokusu epikardiyal yağ dokusu(EFT) olarak adlandırılmaktadır. Kardiyometabolik hastalıkların önemli bir belirteci olan visseral yağ dokusu genel yağ birikiminden daha fazla risk oluşturmaktadır. Visseral yağın kalp etrafında depolanan özel bir şekli olan epikardiyal yağ, çok sayıda adipo-sitokin üretme ve salma yeteneği sayesinde önemli bir kardiyovasküler risk belirteci olarak düşünülmektedir. EFT'nin embriyolojik olarak kahverengi yağ dokusundan köken aldığı saptanmıştır. Epikardiyal yağın fizyolojik ve metabolik önemine dair artan deliller mevcuttur. Epikardiyal yağ kalınlığı ve hacminin her ikisinin de obezite, bozulmuş glukoz intoleransı, metabolik sendrom (MS), hipertansiyon (HT), diyabet ve ateroskleroz ile güçlü korelasyonları mevcuttur (85). Epikardiyal yağ transtorasik eko-kardiyografi (TTE) , kardiyak manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilebilir.

EFT yetişkinlerde atriyoventrikuler ve interventrikuler girintiler, koroner arter trasesi boyunca, sol ventrikul apeksinde bulunabilmektedir. EFT ile myokard arasında fasya bulunmadığı gösterilmiştir. EFT miyokard ile aynı hatta ilerleyerek perikoronar yağ doku oluşumuna katkıda bulunmaktadır (86).

EFT, diğer viseral yağ depolarına nazaran daha az adiposit hacmine sahip olmasına rağmen yüksek oranda yağ asidi alımı ve sekresyon kapasitesine sahiptir. Normal şartlar altında yağ asidi absorpsiyonu ile kalbi yüksek yağ asidi seviyelerinden korumakta, ihtiyaç durumunda enerji kaynağı olmakta ve miyokarda yağ asidi tedarikini sağlamaktadır. EFT'nin künt travmalara karşı anatomik bariyer oluşturarak kalbi koruduğu iddia edilmektedir ancak bu görüşü destekleyecek veri yoktur (87).

### **1.3.1 Anatomi**

Kalp ve büyük damar yapıları mediastinumda yer alıp çift katlı perikardla çepeçevre sarılmıştır. Perikard fibröz (pariyetal) ve seröz (viseral) olmak üzere iki tabakadır. Fibröz perikard kalbi ve büyük damarların kalbe yakın kesimlerini güçlü bir dış kese gibi içine alır. Seröz (viseral) perikard, mezotelyal bir tabakadır. Viseral perikardın diğer adı epikarddır. Epikard koroner arterleri ve venleri, otonomik sinirleri, lenfatik kanalları ve değişken miktarda adipoz dokuyu içermektedir (89,90).

İnsan anatomisinde EFT, kalbin farklı bölgelerinde daha belirgin olarak izlenir (88). Ancak bu bütün türler için geçerli değildir. Kobaylar, tavşanlar, büyük memeliler ve insanlarda çok miktarda yağ bulunabilir. Fakat laboratuvar sıçanları ve farelerde hemen hemen hiç epikardiyal yağ bulunmaz yada çok az bulunur (87). Bazı türlerde epikardiyal yağ dokusunun bulunmaması, bu dokunun kalbin fonksiyonlarına kritik etkisi olduğu görüşü ile çelişmektedir.

EFT epikardiyum üzerinde yer almaktadır. Altındaki koroner arterler ve miyokardiyum ile arasında fibröz bir tabaka bulunmamaktadır. Epikardiyum mezotelyal hücre kökenli olup; embriyolojik olarak diyafragmında köken aldığı transvers septumdan gelişmektedir. Epikardiyal, mezenterik ve omental yağ dokularının hepside splankoplörük mezoderm ile ilgili guttan orijin almaktadır (89).

EFT'nin en fazla bulunduğu yerler sırasıyla; sağ ventrikül serbest duvarı, sol ventrikül serbest duvarı, atriumların çevresi ve epikardiyal yüzeyden miyokardiyuma doğru koroner arter dallarının adventisiasıdır (86). Atriumların serbest duvarlarında ve iki uzantısının çevresinde minör yağ odakları subepikardiyal olarak da bulunmaktadır. Epikardiyal yağ



miktarı arttıkça, koroner arterlerin üzerini örter ve ventriküller arasındaki boşluğu artan oranda doldurur; hatta bazen tüm epikardiyal yüzeyi kaplar (90).

Az miktarda yağ dokusu, çoğunlukla koroner arter dallarının adventisyasını takip ederek epikardiyal yüzeyden miyokarda uzanır. Bu epikardiyal yağ koroner arterlerin dalları ile beslenmektedir (91). Fasyaya benzer hiçbir yapı yağ ve miyokard tabakaları birbirinden ayırmaz. Epikardiyal yağ dokusu miktarının tüm vücut yağ miktarıyla orantılı olduğuna dair çok az kanıt bulunmaktadır.

Marchington ve arkadaşları çeşitli vahşi ve evcil hayvanlarda epikardiyal yağ kütlesi ile vücutlarının diğer yağ depolarındaki yağ dokusu çokluğu arasında bir ilişkiye ulaşamamıştır (92). Bu bulgu insanlardaki otopsi ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme bulgularıyla paralellik göstermektedir (93-97). Epikardiyal yağ miktarı toplam yağ miktarından ziyade viseral yağ dokusu ile birlikte artar ve bir viseral yağ dokusu eşdeğeri olarak kabul edilebilir. Otopsi çalışmaları epikardiyal yağ ile yaş arasında bir ilişki olduğunu açığa çıkarsa da, ekokardiyografik araştırmalar bunu gösterememiştir (95-98). 1950'ler ve 1960'larda Reigner ve arkadaşları ve diğer araştırmacılar normal, hipertansif ve iskemik kalplerde epikardiyal yağ dokusunu araştırmışlardır (99-102). Bulguları epikardiyal yağların kalbin önemli bir parçasını oluşturduğunu göstermiştir. Daha sonra 117 insan kalbinde yapılan bir otopsi çalışmasında, Corradi ve arkadaşları normal, iskemik, hipertrofik veya hem iskemik hem hipertrofik kalplerdeki ventriküler miyokardiyal ve epikardiyal yağ dokusu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (93). Sol, sağ ve her iki ventrikül toplam yağ ağırlıkları hipertrofik kalplerde anlamlı derecede fazla bulunmuş fakat iskemi ile herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Her iki ventrikülün etrafına yerleşmiş epikardiyal yağlar, tüm gruplarda toplam ventrikül kütlelerinin %20'sini oluşturur. Sol ventrikül kütlesi sağ ventrikül külesinden oldukça fazla olsa da, sağ ve sol ventriküllerdeki net yağ dokusu miktarı benzerdir. Sonuç olarak, yağın miyokardiyum ağırlığına oranı kalbin sağ tarafında sol tarafın oranının 3 katından bile fazladır: 1 gr sağ ventrikül kas külesindeki ortalama yağ ağırlığı kadınlarda 0.61 gr, erkeklerde 0.48 gr iken sol ventriküldeki değerler 0.17 ve 0.15 gr'dır. Hipertrofik olmayan kalplerde vücut kitle indeksi (VKİ) ile toplam epikardiyal yağ ağırlığı arasında kayda değer bir korelasyon olmasına rağmen, hipertrofik kalplerde durum böyle değildir. Bu sebepten Corradi ve arkadaşları her ventrikülden iskemi ve hipertrofidan etkilenmeyen belli bir yağ/kas oranı bulunduğu sonucunu çıkarmışlardır.

Epikardiyal yağ miktarı ve ventriküler miyokardiyal kütle arasında pozitif bir ilişki olduğu İacobellis ve arkadaşlarının, oldukça fazla yağlanması olan 60 sağlıklı insan üzerinde yaptıkları ekokardiyografik çalışmada kaydedilmiştir (103). Otopsi ve ekokardiyografi

bulguları, kardiyak hipertrofi sırasında gelişen miyokardiyal kütle artışının epikardiyal yağ kütlesinde orantılı bir artışla ilişkili olduğunu kuvvetle desteklemektedir (103).

Yapılan otopsi çalışmalarında ortalama EFTK (Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı) 0-13,6 mm olarak tespit edilmiştir (104). Yapılan ekokardiyografi çalışmalarında sağ ventrikül serbest duvarından yapılan ölçümlerde; 1-23mm arasında kalınlık tespit edilmiştir (105). Yine perikardiyal, epikardiyal ve viseral abdominal yağ dokusu kalınlığını ekokardiyografi, MRG ve BT kullanarak karşılaştıran çalışmalarda bu üç parametrenin de birbiriyle korele olduğu sonucuna ulaşılmıştır (106).

Parakardiyal yağ dokusu ise pariyetal perikardiyumu ve torasik duvarı oluşturan primitif torasik mezenkimden köken alır. Parakardiyal yağ dokusu pariyetal perikardın dışında yer alıp mediastinal yağ dokusu olarak isimlendirilir. EFT koroner arterlerin dalları ile beslenmesine karşın parakardiyal yağ dokusu perikardiyofrenik arter, internal mammarian arter dalları tarafından beslenmektedir (89,90).

### **1.3.2 Fیزیopatoloji**

Epikardiyal yağ dokusunun, koroner damarları çevrelemesi nedeniyle koroner arterleri, kalbin hareketlerine bağlı ortaya çıkabilecek hasara karşı koruduğu öne sürülmektedir. Ayrıca koroner arterlerin içerisinde geçen kan akımı dalgasına bağlı koroner damar boyundaki hızlı değişimle oluşan torsiyon gibi aşırı hareketleri engelleyerek mekanik hasara karşı bir tampon oluşturduğu da öne sürülmektedir (107).

Hayvan çalışmaları, epikardiyal yağ dokusunda diğer yağ dokularına göre lipogenez gibi yağ asidi metabolik aktivitelerinin çok daha hızlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu yolla, koroner sirkülasyondaki aşırı yüksek yağ asidi düzeyine bağlı oluşabilecek miyokard toksisitesinin önlenebileceği öne sürülmektedir (108,109).

Koroner dolaşımında yağ asitlerinin düzeyinin yükselmesi durumunda EYD (epikardiyal yağ dokusu), yağ asitlerini depolamakta ve yoğun enerji gereksinimi durumunda lokal olarak hızla yağ asidi salarak miyokard hücreleri için enerji kaynağı sağlamaktadır (108). Miyokardla devamlılık halinde olduğu için, salınan yağ asitleri, difüzyonla miyokardiyal hücrelere ulaşmaktadır. Yapılan birçok çalışma epikardiyal yağ doku kalınlığının metabolik sendrom hastalarında daha yüksek olduğunu saptamıştır. Ayrıca epikardiyal yağ dokunun VKİ artmadan dahi metabolik sendrom için bize ipucu gösterdiğine dair kanıtlar vardır (108,109).

Bunun yanında VKİ <27 kg/ m2 olan hastalarada epikardiyal yağ doku artımı koroner arter hastalığı gelişim riskini yükseltmektedir (96).

Serbest halde dolaşan yağ asitlerinin temizlenmesini sağlayan EFT miyokard ve damarlar arasında destek görevi görmektedir. Bu destek görevini ventrikuler repolarizasyonu, serbest yağ asitlerinin temizlenmesini ve kalpten uzaklaşmasını sağlayarak yapmaktadır (111).

Diğer visseral dokuların aksine insülinin epikardiyal yağ dokusu üzerine lipolitik etkisinin olması bize epikardiyal yağ dokusundaki yağ asitlerinin miyokard için gerekli olabilecek yüksek enerji depo edildiği düşüncesini uyandırmaktadır (100). Mazurek ve arkadaşları tarafında yapılan çalışmada gösterilmiştir ki koroner bypass sonrası diğer visseral yağ dokuları tarafından salınan inflamatuvar mediatörlerin epikardiyal yağ dokusu tarafından salınan inflamatuvar mediatörlerinden daha fazla olduğu görülmüştür. Özellikle bu mediatörler arasından salınan tümör nekrozis faktörlerin (TNF) yağ hücrelerin yıkımı artırdığı gösterilmiştir ve sonuç insülin direncini artırmaktadır (111).

Kardiyometabolik risk faktörleri arasında epikardiyal yağ doku kalınlığında gösterilmektedir. Bu iddia için birçok çalışma yapılmıştır; bunlardan en önemlisi Multi etnik ateroskleroz çalışması ve Framingham kalp çalışmasıdır. Bu çalışmada epikardiyal yağ volümünün bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olması gerektiği savunulmaktadır (112,113). Yukarıda anlatılanlar varsayıldığı kadarı ile epikardiyal yağ dokunun birçok metabolik görevi olduğu düşünülmektedir.

**Tablo1.4.** Epikardiyal yağ dokusunun fonksiyonları (111)

<b>Fizyolojik</b>	<b>Patofizyolojik</b>
<b>Bilinen</b> -Miyokard için enerji kaynağı -Anti aterojenik ve anti inflamtuvar adipokinlerin kaynağı -Korener arterin mekanik korunması	<b>Bilinen</b> -Aşırı serbest yağ asidi sentezi ve bırakma -Miyokard içi yağ içeriğinin modülasyonu -İntrinsik inflamtuvar durum -Proaterojenik ve proinflamtuvar adipokinlerin salgılanması - Koroner arter hastalığı ile korelasyon
<b>Atfedilen</b> -Fazla serbest yağ asitlerinin toksisitesine karşı miyokardın korunması	<b>Atfedilen</b> -Kalp ile fonksiyonel bir ilişki -Koroner arter hastalığında neden ve

- Koroner arter pozitif remodellingi -Miyokardın termoregülasyonu -İntrensek kardiyak riskin korunması	bağımsız bir yol -Atrial fibrilasyonda neden ve bağımsız bir yol - İntrensek kardiyak sinir sisteminin anormal düzenlenmesi
--	---

#### 1.4 Arteriyel Sertlik

Arteriyel sertlik kalp damar hastalıkları için mortalite ve morbitenin önemli sebeplerden biridir. Birçok kardiyovasküler risk faktörü kalp damar üzerine etkili olarak hedef organlar üzerinde harabiyete neden olmaktadır (114,115). Kalp damar hastalıkları açısından bilinen birçok risk faktörü olmasına rağmen kardiyovasküler hastalıkların erken tanınması amacıyla yeni parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu parametrelerden bir tanesi ise arteriyel fonksiyonel yapısı ile ilgili arteriyel sertliktir.

Arteriyel sertlik büyük damarlarda artmış ise kardiyovasküler risk artışı olmaktadır. Bu artış 4 farklı durum ile meydana gelir (115). Birinci durum kardiyakard yük artışıdır. Sistol sonu basınç artışı, kardiyak hipertrofi ve kardiyak kontraktilite için gereken enerji ihtiyacında artış; elastikiyet özelliği yok olmuş bir artere kalbin kan pompalaması sonucunda meydana gelir (116). Kardiyovasküler risk faktörlerinin etkisi hem makrovasküler hem mikrovasküler olaylar üzerinedir. Arteriolar remodeling ile birlikte oksidatif stres ve inflamasyonda artışla sonuçlanır (117). Geniş çaplı arterlerin sertleşmesi ve mikrovasküler değişimler bir arada olması, nabız dalga yansımasının periferden hızlı bir şekilde geri dönmesine ve ventrikül basıncının sistol boyunca yüksek olmasına neden olmaktadır (118). İkinci durum koroner kan akımında azalmadır. Elastik arterler diyastolde dokulara dağılımını yapar; sistolde ise kalpten pompalanan kanın depolanmasını sağlar. Koroner arterler diyastolde kanlanmasından dolayı sistolde depolanan kan miktarı koroner kan akımı için önemlidir. Kalp damar sisteminde nabız dalgalarının yayılımı yavaştır ve yansıyan dalga diyastol ile birlikte aortaya döner. Koroner kan akımının sağlayan ise bu olaydır (119). Eğer arteriyel sertlikte artış olursa sistolde oluşan kan miktarı artar ve yansıyan dalga hızı sonuç olarak koroner kanlanma azalır, nabız dalga hızı artar (120).

Bir diğerk durum arteryal remodeling ve aterosklerozdur. Arter duvarında aterojenik lipoproteinlerin birikmesine bağılı olarak atheroskleroz gelişmektedir. Genellikle büyük damarların etkilendiğı damar elastikiyetinin kaybolmasına neden olmaktadır (117).

Herhangi bir arteryel sertlikte artış olması lümende oluşacak akımın hızlanmasına ile birlikte mekanik strese neden olur. Oluşan bu mekanik stress tirozinkinaz, fosfatidil inozitol-3 kinaz, protein kinaz C aktivasyonu gibi sinyalizasyon kaskadını artırarak vasküler büyümenin artışına sebep olmaktadır.

Arteryel sertlik sonucu kalpte oksijen ihtiyacında artma ve oksijen sunumunda azalma gibi bulgular oluşmaktadır. Ayrıca aort ve diğerk büyük arterleri etkileyerek santral ve periferel arterler arasındaki elastik gradient fark artışına neden olmaktadır. Santral arter basıncındaki artış periferik arterleri tetikler ve bunun sonucunda organ ve dokulardaki mikrovasküler yapılar olumsuz etkilenir. Ayrıca nabız basınç aralığındaki artışlar arterler üzerinde yeniden yapılanma artımına, arter üzerinde plakların oluşumuna ve plak üzerinde etkiler yaratarak plakların yırtılmasına sebebiyet vermektedir (121).

Sağlıklı ve hipertansif hastalarüzerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki; nabız dalga hızı ile değerlendirilen arteryel sertliğink kardiyovasküler risk üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmaktadır (122). Santral nabız basıncının kardiyovasküler olay riski için bağımsız bir risk faktörü olduğı SHS (StrongHeartStudy) çalışmasında gösterilmiştir (122,123).

Nabız dalga hızı (NDH), nabız dalgasının belirli bir uzaklığı aldığı süre ile belirlenmekte olup, uzaklığın zamana bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Karotikofemoral NDH, meydana gelen nabız dalgasının ciltte karotis ve femoral arter boyunca koyulan iki adet sensör arası uzaklığı aldığı zaman hesaplanarak ölçülür. Damar yapısı NDH ölçümünü etkilemektedir. (115)

Klinik olarak en değerli ölçümler arteryel sertliğink oluşum mekanizmasını en iyi göstermesi nedeniyle aorta ve dalları üzerindeki sensörlerde ölçülen miktarlar olarak düşünölmektedir. Bununla birlikte birçok çalışma göstermiştir nabız dalga hızı kardiyovasküler hastalık riskini arttırmakta ve mortalite artışına neden olmaktadır (123,124).

Arteryel sertlik gelişiminde metabolik sendrom bağımsız faktör olduğı gösterilmiştir. Bu yüzden arteryel yapıdaki değişikliklerin metabolik sendromlu kişilerde, sağlıklı kişilere göre çok daha önce başladığı belirlenmiştir (125). Arteryel sertlik gelişiminde en önemli parametreler metabolik sendrom bileşenleri olan santral obezite, hipertansiyon ve açlık kan glukozudur. Dislipideminin arteryel sertlik gelişimine katkısı olduğı kanıtlanamamıştır (126).

Ayrıca birçok çalışmada arteryel sertliğink metabolik sendrom altyapısını oluşturan insülin direncini oluşturduğı gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada insülin duyarlılığını

indirekt olarak gösteren kandaki insülin miktarının karotis arter sertliği ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (127).Yine aynı şekilde tip 2 diyabetik hastalarda insülin direncini saptamak amacıyla yapılan öglisemik hiperinsülinemik klemp testi ile insülin direncinin karotis ve femoral arter sertliği ile korele olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu korelasyonun oluşumunda hipertansiyonun etkisinin olmadığı ortaya konmuştur (155).

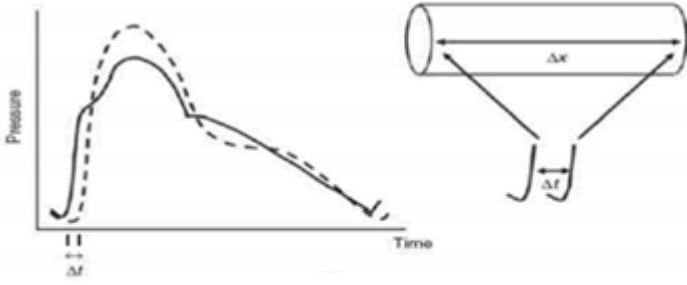
### 1.5 Nabız Dalga Hızı Ölçümü

Non-invazif metotlarla arteriyel sertlik rahatlıkla incelenebilir. Nabız dalga hızı ölçümü; segmental arteriyel elastisitenin en önemli göstergesidir. SphygmoCor cihazı kullanılarak Tonometri yardımı ile nabız dalga hızı ölçümü, santral nabız basıncı dalga formunun değerlendirilmesinde güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntemdir. Tonometri yardımı ile basınç ölçümü yapılmaktadır. Arter üzerine hafif basınç etkisi oluşturulur ve periferik arteriyel dalga formu iki farklı yüzeyel arter bölgesinden alınır, basınç sensörlerinin yardımı ile kaydı yapılır. Radial, femoral, karotis arter ölçümü için kullanımı uygundur (115).

Periferik arterlerden santral arterlere doğru damar direnci azalmaktadır. Bu yüzden santral arterlerde basınç dalgalarının amplitüdü daha düşüktür ve periferden santrale yolalan dalgalar ileriye doğru yansımaktadır. Arteriyel sertlikte oluşan artış yansıyan dalgaların hızlanmasına neden olarak, erken yansıyan dalga meydana getirir ve sistolik basınç artışı oluşur (128).

Nabız dalga hızı (NDH) nabız dalgasının yol aldığı uzaklığın süreye bölünmesi ile bulunur. EKG çekilerek, R dalgası ile basınç dalgası arasındaki ortalama süre farkı ölçülür( $\Delta t$ ). Kayıt alınan noktalar arasındaki mesafe ölçülerek dalgalar arasındaki mesafe bakılır. Böylece  $NDH = \Delta x \text{ (metre)} / \Delta t \text{ (saniye)}$  olarak hesaplanır (128).

### Şekil 3. Nabız Dalga Hızı Ölçümü (128)



$$NDH = \Delta x \text{ (metre)} / \Delta t \text{ (saniye)}$$

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Çalışma Protokolü

#### 2.1.1. Hasta alım ve dışlanma kriterleri

Çalışma tek merkezli, prospektif olarak tasarlandı. 1 Kasım 2015 ile 31 Mayıs 2016 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran 18 yaş ile 70 yaş arası, 25-OH D vitamini ile birlikte ekokardiyografi tetkiki yaptırma endikasyonu konulan AAA hastaları çalışmaya dahil edildi. Tablo2.1’de çalışmadan dışlanma kriterleri belirtilmiştir.

**Tablo2.1.**Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar (glomerülerfiltrasyon hızı <60 ml/dakika olanlar)
2. Bilinen koroner arter hastalığı olan hastalar
3. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar
4. Orta veya ciddi düzeyde kalp kapak hastalığı olan hastalar
5. Perikardiyal hastalığı olan hastalar
6. Kronik akciğer hastalığı olan hastalar
7. Herhangi bir nedenle kardiyak operasyon geçirmiş olan hastalar
8. Konjenital kalp hastalığı olan hastalar (biküspit aort, atriyalseptaldefektdahil)
9. Malignansi nedeniyle takip edilen hastalar

10. Aktif enfeksiyonu veya son iki hafta içinde enfeksiyon geçirmiş ve bunun için tedavi almış olanlar
11. Hemoglobin değeri <9,0 g/dl olanlar
12. Beyaz küre sayısı >16x10<sup>3</sup>/µl ve <4x10<sup>3</sup>/µl olanlar
13. Ailevi akdeniz ateşi dışında romatolojik hastalık
14. Amiloidoz gelişen hastalar
15. Hiperlipidemi olması
16. Primer hiperparatiroidisi olması
17. Kemik metabolizma bozukluğu (raşitizm, osteoporoz veya osteopeni) olması veya bununla ilgili ilaç kullanması
18. Tiroid bezi disfonksiyonu

Dışlanma kriteri bulunmayan ve onam formunu okuyup imzalayan ardışık 103 hastaçalışmaya dâhil edildi.

### **2.1.2 Genel değerlendirme ve ölçümler**

Çalışmaya alınan tüm olgularda tam bir öykü ve fizik muayene yapıldı. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalık, ilaç kullanımı açısından sorgulandılar ve bulguları kaydedildi.

Bireyler hafif giysilerle, açken tartıldı. Boyu ve ağırlığı baskülde ölçüldü. Vücut kitle indeksi; boyun metre cinsinde karesine oranlanması ile (ağırlık/boy<sup>2</sup>, kg/m<sup>2</sup>) elde edildi.

Abdominal obezite açısından en alt kosta ile spina iliaca anterior superior arasındaki en küçük bel çevresi; göbek üzerinden yere paralel transvers mezüre ile ölçülerek kaydedildi. VKİ'nin 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olması obezite olarak kabul edildi. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm ve üzeri, kadınlarda ise 88 cm ve üzeri olması artmış bel çevresi olarak kabul edildi (129).

### **2.1.3. Ekokardiyografik inceleme**

Ekokardiyografik inceleme, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı'na bağlı Ekokardiyografi laboratuvarında Philips marka Ekokardiyografi (Epiq 7, Holland) cihazı ile yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonda, EKG eşliğinde epikardiyal yağ doku ölçümü yapıldı.

Bütün epikardiyal yağ dokuölçümleri tespit edildi ve elde edilen değerlerin ortalamaları istatistiksel analiz için kullanıldı.



Epikardiyal yağ dokusu, viseral perikardiyum ile sağ ventrikül arasındaki görece ekojen olmayan boşluk olarak kabul edildi. Maksimum epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, parasternal uzun eksen görüntüde, iki boyutlu görüntü yardımıyla sistol sonunda sağ ventrikül midventriküler serbest duvara dik çizilen hat üzerinde sağ ventrikül ile viseral perikardiyum arasındaki boşluk kalınlığı ölçülerek elde edildi. Sistol ve diastol ayrımı EKG kayıtları gözetilerek elde edildi. Ölçümler hasta verilerine sahip olmayan bir kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. EFT değerinin  $\geq 7$  mm olması yüksek olarak kabul edildi (130).

İnterobserver değişkenliği belirlemek için çalışmaya katılan hastalardan 20'si ekokardiyografik değerlendirme için seçildi ve 1 hafta sonra EFT ölçümleri tekrarlandı. Ölçümlerin tekrar elde edilebilirliği istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı (intra class korelasyon katsayısı 0,921,  $p < 0,001$ ).

Nabız dalga hızı (PVW) ölçümleri SphygmoCorR Pulse Wave Velocity System (Atcor Medical, Australia) cihazı kullanılarak yapıldı. Katılımcıların basınç kayıt noktaları olarak sağ karotis arter ve sağ femoral arter kullanılmış ve dalga geçiş zamanı cihaz yardımıyla otomatik olarak hesaplandı. Cihaza bağlı olan uc elektrokardiyogram elektrot yardımıyla, NDH kaydı yapıldı ve NDH ölçümleri aynı cihazdaki bir bilgisayar programı tarafından değerlendirildi.

#### **2.1.4. Laboratuvar ölçümleri**

Çalışmaya alınan tüm olgulardan 12 saatlik açlığı takiben antekübitalvenden kan örnekleri alındı. Kan örnekleri biyokimyasal tetkik analizi için katkısız plastik biyokimya tüpüne ve tam kan sayımı için etiketlendi; amintetraasetik asitli tüpe kondu. Tam kan sayımları hastanemiz laboratuvarında kan örneği alımını takip eden 45 dakika içerisinde analiz edildi. Biyokimyasal tetkikler için alınan venöz kan örneği 3000 rpm'de santrifüj edildi. Analiz zamanına kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de tutuldu. Biyokimyasal analizler Abbott CI-8200 (İlionis, ABD) marka cihazda yapılırken tam kan sayımı Sysmex XN-1000 (Tokyo, Japonya) marka cihazda yapıldı. Tüm analizler hasta verilerine sahip olmayan laboratuvar teknisyeni tarafından gerçekleştirildi.

Biyokimyasal analizde hastaların açlık kan şekeri, kreatinin, albümin, total protein, sodyum, potasyum, kan üre azotu (BUN), aspartattransaminaz (AST), alanintransaminaz (ALT), ürik asit, kalsiyum, C-reaktif protein (CRP), tiroid stimüle edici hormon (TSH), total kolesterol, düşük dansitelilipoprotein (LDL), yüksek dansitelilipoprotein (HDL), trigliserit, PTH, kalsiyum, fosfor ve 25(OH) D vitamini seviyeleri ölçüldü. Tam kan sayımında hastaların eritrosit sayımı (RBC), hemoglobin, hemotokrit, kırmızı küre dağılım genişliği

(RDW), trombosit sayısı, trombosit dağılım genişliği (PDW), beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ölçüldü.

25(OH)D vitamini, Bozok Üniversitesi Laboratuvarında hastaların jelli biyokimya tüpüne alınan kanları 3000 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz yapılabildiği şekilde -20 derecede derin dondurucuda saklandı. Çalışma zamanında bu serum örnekleri çıkarılıp oda sıcaklığında çözümleri sağlandı. Daha sonra kit üretici firmanın talimatlarına göre İmmunodiagnostik sistem markalı kitlerle BiotekMikroplak markalı okuyucularda (BİOTEK ELX 800 ABD) ELİSA yöntemiyle analiz edildi.

### 2.1.5. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilirken, sayısal değişkenler aritmetik ortalama  $\pm$  standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri One-Sample Kolmogorov Smirnov testi uygulanarak değerlendirildi. Normal dağılıma sahip olan parametreler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirilirken normal dağılıma sahip olmayanlar arasında Spearman korelasyon testi kullanıldı. Gruplar arasında farklılığı değerlendirmek için normal dağılıma sahip parametreler için Student's t testi kullanılırken normal dağılıma sahip olmayanlarda Mann Whitney U test kullanıldı. P değerinin  $<0,05$  olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 3. BULGULAR

### 3.1. Genel Özellikler

Çalışmaya, 1 Kasım 2015 ile 31 Mayıs 2016 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve çalışma kriterlerine uyan ardışık 65 AAA hastası ve 38 AAA olmayan sağlıklı kişiler dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen AAA hastalarının yaş ortalaması  $37,3 \pm 12,7$  yıl, AAA olmayanlarda  $35,5 \pm 9,8$  yıl olarak saptandı. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların 65'i kadın 38'si ise erkek idi. Çalışmaya katılan hastaların boy ortalaması  $1,67 \pm 0,07$  metre; vücut ağırlığı  $80 \pm 12$  kg; bel çevresi ortalaması  $96 \pm 8$  cm idi. Hesaplanan ortalama VKİ  $29,0 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup> idi. Aynı şekilde çalışmaya dahil edilen hastalardan 9 unda hipertansiyon

bulunmaktayken, 9 hipertansiyon hastasının 6 sında Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı bulunmakta idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalamasistolik kan basıncı değeri 120±10mmHg, diyastolik kan basıncı değeri 74±7mmHg olarak saptandı. Grupların karşılaştırmalı demografik ve klinik verileri Tablo3.1.'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.1.** Hastaların demografik ve klinik verileri

	<b>Kontrol grubu(38)</b>	<b>AAA grubu(65)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	35,5±9,8	37,3±12,7	0,428
<b>Erkek/Kadın (%)</b>	34/65	16/49	0,296
<b>Boy (m)</b>	1,67±0,85	1,66±0,65	0,446
<b>Kilo (kg)</b>	86±12	86±15	0,640
<b>Bel Çevresi (cm)</b>	98,46±10,70	94,23±9,51	0,315
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,2±3,3	28,7±3,5	0,312
<b>Sigara kullanımı</b>			
<b>Yok (%)</b>	36 (75)	44 (83)	0,321
<b>Aktif içici (%)</b>	12 (25)	9 (17)	
<b>Hipertansiyon (%)</b>	7,9	9,2	0,380
<b>Diyabetes Mellitus (%)</b>	2,6	6,2	0,256
<b>Sistolik kan basıncı (mm/Hg)</b>	120±10	120±13	0,742
<b>Diyastolik kan basıncı(mm/ hg)</b>	73±7	75±7	0,356

### 3.2. Ekokardiyografik veriler

Çalışmaya dahil edilen Ailevi Akdeniz Ateşi hastaların EFT değerleri 0,80±0,19 olarak, AAA olmayan hastalarda EFT 0,69±0,16 bulundu ( $p<0,05$ ). Bununla birlikte nabız dalga hızı olarak AAA hastalarında 7,07±0,64 iken AAA olmayanlarda 6,58±0,73

saptanmaktadır. Grupların karşılaştırmalı ekokardiyografik ölçüm değerleri Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 3.2.** Hastaların ekokardiyografik ölçümleri

	<b>Kontrol grubu(n=38)</b>	<b>AAAGrubu(n=65)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Epikardiyal yağ doku kalınlığı</b>	0,69±0,16	0,80±0,19	<0,05
<b>Nabız Dalga Hızı</b>	6,58±0,73	7,07±0,64	<0,05

### 3.3. Laboratuvar ölçümleri

Çalışmaya dâhil olan hastalarda Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) hastalarında bakılan ortalama hemoglobin değeri 15,8±8,5 gr/dl, açlık kan şekeri 96±16 mg/dl, kreatinin 0,69±0,11mg/dl, kalsiyum 8,91 ±0,3mg/dl, fosfor 3,8 ±0,6 mg/dl, PTH 75±52,3 pg/ml, total kolesterol 175±41 mg/dl, HDL 45±10 mg/dl, LDL 108±30 mg/dl, trigliserid 137±63 mg/dl, AST 22±11 IU/L, ALT 22±16 IU/L, CRP 9,6±10,6 mg/dl, 25 (OH) D vitamini 16,5±14,5 ng/ml iken kontrol grubunda ortalama hemoglobin değeri 13,9±1,8 gr/dl, açlık kan şekeri 95±22 (mg/dl), kreatinin 0,71±0,15 mg/dl, kalsiyum 9,1 ±0,5 mg/dl, fosfor 3,7 ±0,5mg/dl, PTH 75 ±52,3 pg/ml, total kolesterol 179±47 mg/dl, HDL 48±11 mg/dl, LDL 118±25 mg/dl, trigliserid 125±53 mg/dl, AST 20±6 IU/L, ALT 18±13 IU/L, CRP 3,1±3,6 mg/dl, 25 (OH) D vitamini 26,6±19,3 ng/ml olarak ölçüldü. Grupların karşılaştırmalı laboratuvar değerleri Tablo 3.3’ de gösterilmiştir.

**Tablo3.3.** Hastaların laboratuvar değerleri

	<b>Kontrol grubu(n=38)</b>	<b>AAAGrubu(n=65)</b>	<b>P değeri</b>
<b>WBC (10<sup>3</sup>/µl)</b>	7,4±2,2	7,3±2,9	P>0,05
<b>Nötrofil (10<sup>3</sup>/µl)</b>	4,43±2,02	4,64±1,96	P>0,05
<b>Lenfosit (10<sup>3</sup>/µl)</b>	2,54±0,66	2,54±1,06	P>0,05
<b>Monosit (10<sup>3</sup>/µl)</b>	0,55±0,22	0,57±0,21	P>0,05
<b>Hemoglobin (gr/dl)</b>	13,9±1,8	15,8±8,5	P>0,05
<b>Hemotokrit (%)</b>	42,6±4,3	41,5±4,2	P>0,05

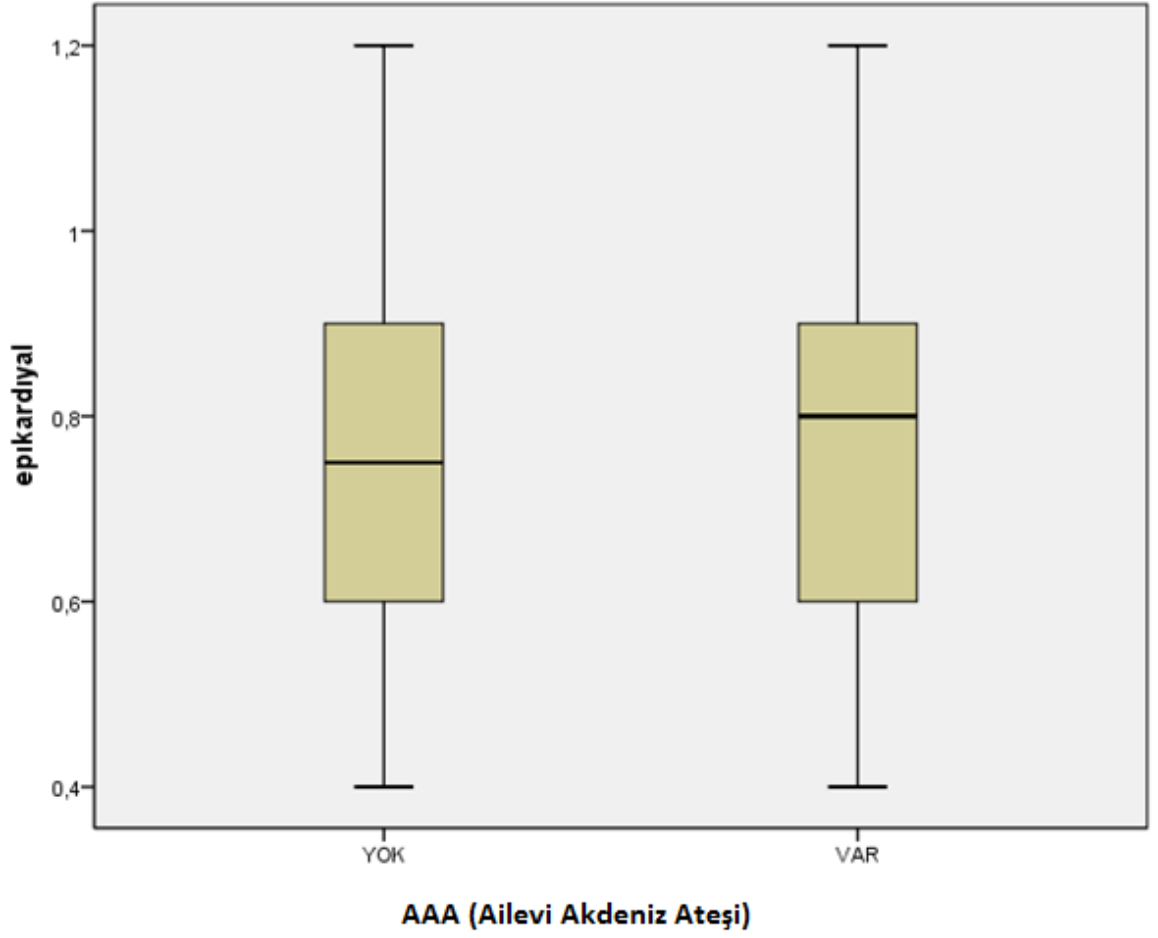
<b>Platelet (10<sup>3</sup>/µl)</b>	275±88	271±76	P>0,05
<b>MPV (fl)</b>	10,29±1,15	10,28±0,93	P>0,05
<b>Açlık kan şekeri (mg/dl)</b>	95±22	96±16	P>0,05
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,71±0,15	0,69±0,11	P>0,05
<b>Kalsiyum</b>	9,1 ±0,5	8,91 ±0,3	P>0,05
<b>Fosfor</b>	3,7 ±0,5	3,8 ±0,6	P>0,05
<b>Albumin</b>	3,5 ±0,4	3,5 ±0,4	P>0,05
<b>AST (IU/L)</b>	20±6	22±11	P>0,05
<b>ALT (IU/L)</b>	18±13	22±16	P>0,05
<b>CRP (mg/L)</b>	3,1±3,6	9,6±10,6	<b>P=0,001</b>
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	179±47	175±41	P>0,05
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	125±53	137±63	P>0,05
<b>HDL (mg/dl)</b>	48±11	45±10	P>0,05
<b>LDL (mg/dl)</b>	118±25	108±30	P>0,05
<b>Parathormon</b>	75 ±52,3	103 ±80,9	P>0,05
<b>25-OH D vitamini</b>	26,6±19,3	16,5±14,5	<b>P=0,01</b>

### 3.4. Grupların genel özelliklerinin karşılaştırılması

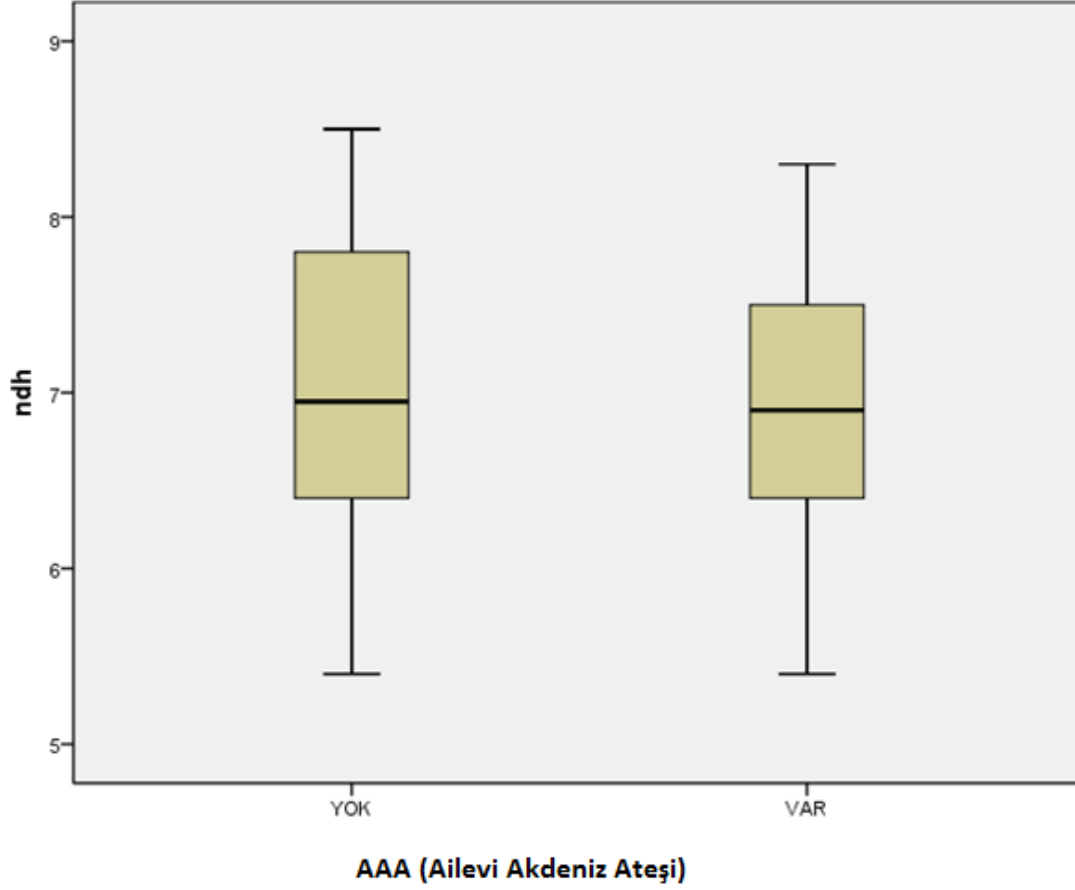
Hem kontrol grubu hem de Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) grubu yaş, boy ve kilo açısından istatistiksel olarak benzerdi. Bel çevresi değerleri de her iki grupta benzerdi (P=0,640). AAA grubunda hipertansiyon tanısı olanların sayısı (n=6) kontrol grubuna göre (n=3) daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,380). Aynı şekilde AAA hastalarında diabet açısından anlamlı bir fark yoktu ( P=0,256).

### 3.5. Grupların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması

Her iki grup karşılaştırıldığında AAA grubunda epikardiyal yağ doku kalınlığı ve nabız dalga hızı değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksekti (her iki karşılaştırma için p<0,001).



Şekil 4. Grupların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı değerlerinin karşılaştırılması



**Şekil 5.** Grupların nabız dalga hızı değerlerinin karşılaştırılması

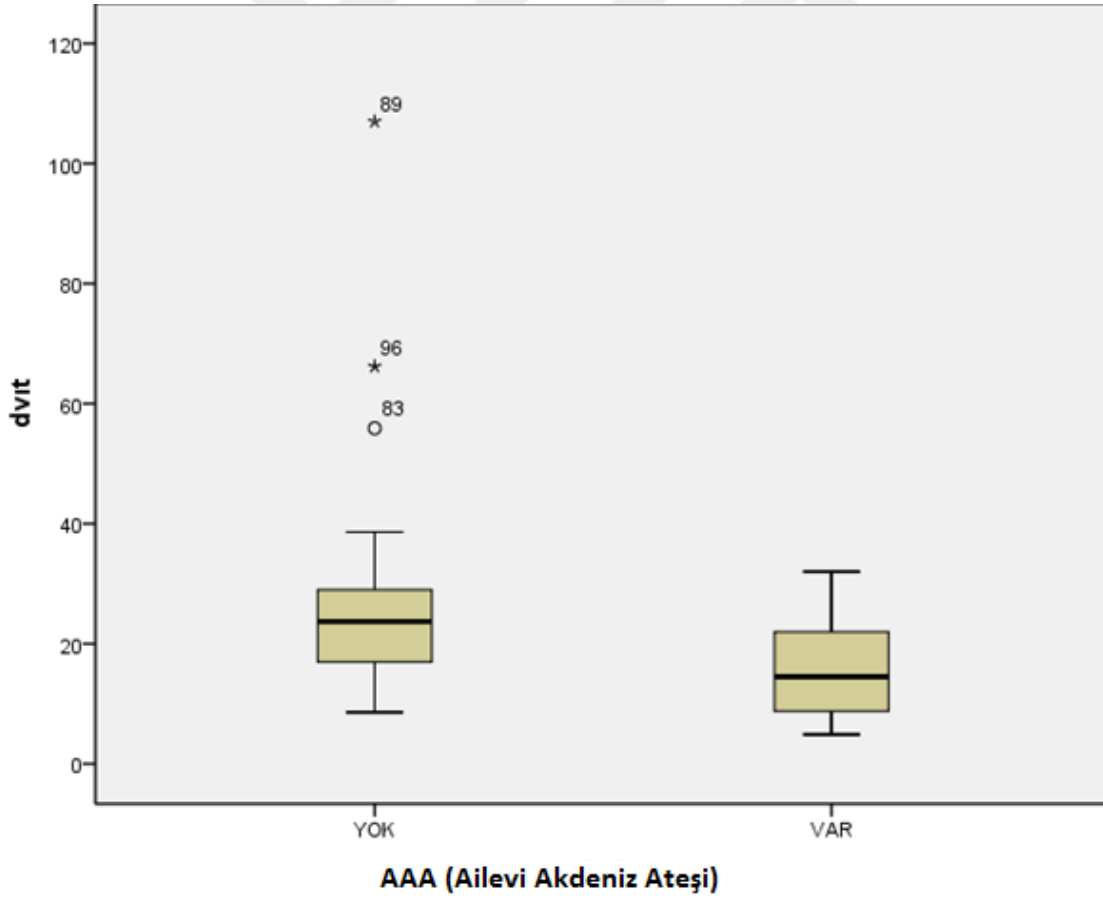
### 3.6. Grupların laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

Her iki grup; AAA tanısı olan ve kontrol grubu; kendi aralarında biyokimyasal parametreler açısından kıyaslandığındatam kan sayımı parametreleri, açlık kan şekeri, albumin, kreatinin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, AST, ALT, kalsiyum, fosfor, PTH değerleri açısından istatistiki anlamlılık saptanmazken; 25(OH) D (Şekil 7) ve CRP (Şekil 8) vitamini düzeyleri açısından anlamlı derecede farklılık saptanmıştır. AAA grubunda ortalama CRP düzeyi  $9,6 \pm 10,6$  mg/dl iken; kontrol grubunda  $3,1 \pm 3,6$  mg/dl olarak saptanmıştır ( $p=0.001$ ). AAA grubunda ortalama 25(OH) D vitamini düzeyi  $16,5 \pm 14,5$  ng/ml, kontrol grubunda  $26,6 \pm 19,3$  ng/ml bulunmuştur ( $p=0.001$ ).

Bireyler arasında 25 (OH) D vitamini sınır değeri 30ng/ml olarak alındı ve 25 (OH) D vitamini epikardiyal yağ dokusu ile karşılaştırıldı. 25 (OH) D  $\geq 30$  ng/ml olan hastalarda epikardiyal yağ doku kalınlığı  $0,79 \pm 0,16$ , 25 (OH) D  $< 30$  ng/ml olan hastalarda epikardiyal yağ doku kalınlığı  $0,74 \pm 0,19$  olarak bulunmuştur ( $P > 0,05$ ).

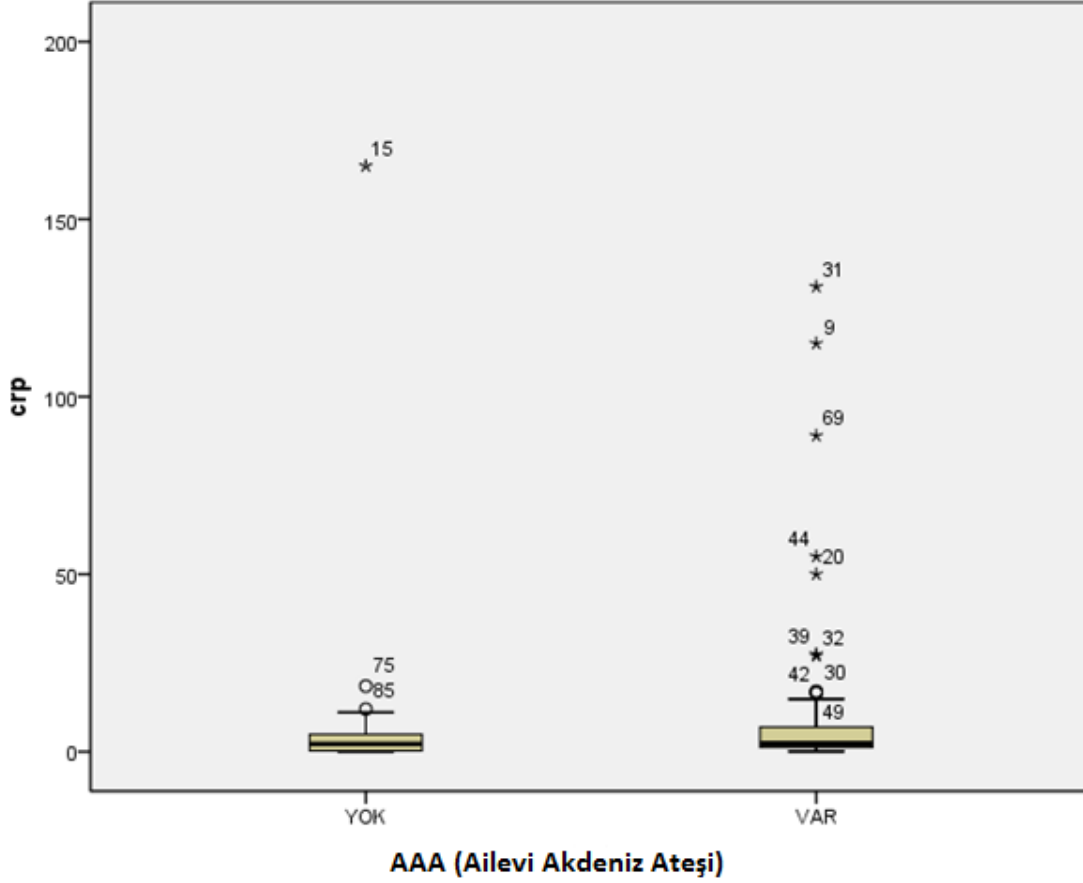
**Tablo 3.4.** 25 (OH) D vitamini epikardiyal yağ doku kalınlığı karşılaştırılması

	25 (OH) D ≥ 30 ng/ml	25 (OH) D <30ng/ml	P değeri
Epikardiyal yağ doku kalınlığı	0,79±0,16	0,74±0,19	P>0,05



**Şekil 6.** Grupların 25(OH) D vitamin düzeylerinin karşılaştırılması





Şekil 7. Grupların CRP düzeylerinin karşılaştırılması

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi(AAA) hastalığı ataklar halinde tekrarlayan ateş ve seröz zarların inflamasyonu ile seyreden otozomal resesif geçişli otoimmün romatizmal bir hastalıktır. Romatizmal hastalıkların kardiyovasküler sistem üzerine bazı olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bu olaylar arasında kardiyak ileti ve aritmiler önemli yer teşkil etmektedir. Günümüzde otoimmün romatolojik hastalıklarda kardiyovasküler etkilenmeyi ve otonomik disfonksiyonu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (131,132). Otonomik fonksiyonları değerlendirmek için birçok laboratuvar testi kullanılmaktadır. Mental stres testleri, kanda bazı hormonal mediatörlerin ölçümü ve farmakolojik testler bunlardan bazılarıdır (133,134).

Otoimmün romatolojik hastalıklarda ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişkiyi kantitatif olarak değerlendirebilen en iyi yöntemlerden bir tanesi de epiyardiyal yağ dokusu ölçümüdür (135,136). Biz, çalışmamızda Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında epikardiyal yağ doku kalınlığı artışını göstermeye çalıştık.

Epikardiyal yağ dokusu, mezenterik ve omental yağ dokusu ile aynı embriyolojik kökene sahiptir. Viseral yağ dokusu ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığını kıyaslayan araştırmalarda, obezite ile korele olarak epikardiyal yağ dokusunun da arttığı gösterilmiştir. Epikardiyal yağ dokusu diğer viseral yağ dokuları ile benzer embriyolojik kökenden geliştiğinden ekokardiyografik olarak viseral yağlanmanın kolay, ucuz ve kantitatif bir ölçümü olabilir (137).

Birçok çalışma bölgesel yağlanmanın istenmeyen metabolik ve kardiyovasküler olaylardan sorumlu olduğunu göstermiştir. Epikardiyal yağ dokusu metabolik aktif bir organdır ve kardiyak fonksiyonları etkileyen birçok biyoaktif molekül sentezlemektedir. Bu küçük, viseral yağ dokusunun, serbest yağ asitlerinden zengin ayrıca adiponektin, resistin ve koroner arter fizyolojisini etkileyen birçok inflamatuvar sitokin salgıladığı da gösterilmiştir. Koroner by-pass işlemine giden birçok vakada gözlemsel olarak epikardiyal yağ doku miktarının arttığı gösterilmiştir. Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik olarak viseral obezitenin göstergesi olarak kullanımının pratik ve kullanışlı olacağı önerilmiştir (135).

Yapılan birçok çalışmada AAA hastalarında epikardiyal yağ doku kalınlığının bel çevresi gibi viseral yağlanmanın indirek belirteçleri ile korele olması, EFT'nin viseral yağlanma için kolay ölçülebilecek bir belirteç olduğunu göstermiştir (135,136). EFT; BT, MRI gibi değişik tekniklerle ölçülebilmesine rağmen Jacobellis ve arkadaşları ekokardiyografik ölçümün ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle ekokardiyografik ölçümü önermektedir. Bizde araştırmamızda transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ doku kalınlığını ölçtük (95).

Romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi otoimmün hastalıkların epikardiyal yağ doku kalınlığı artışı ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (159). Biz çalışmamızda epikardiyal yağ doku kalınlığının AAA gibi bir otoimmün hastalıkta artmış olduğunu saptadık ( $p < 0,05$ ).

Artmış arteriyel sertliğin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (147,148). Otoimmün hastalıklarda enflamasyon ve hastalıkla ilişkili faktörler arteriyel hasara neden olabilmektedirler. Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve Behçet hastalığında arteriyel sertlik parametrelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (159,160). AAA da otoimmün hastalık olduğundan arteriyel sertlik parametrelerinin artabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla AAA'lı erişkinlerde yapılan toplam üç çalışmada arteriyel sertlik değerlendirilmiştir (161-163). Çalışmalardan ikisinde arteriyel sertlikte artış olduğu (162,163), bir çalışmada ise kontrol grubu ile arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir (163). Tavel ve

arkadaşları 2008 yılında (163), 31 AAA'lı erişkinlerde asendan aortada arteryel sertlik değerlerinin düştüğünü göstermişlerdir. Yıldız ve arkadaşları (162), nabız dalga hızını ölçerek arteryel sertliği değerlendirmişler ve AAA'lı grupta arteryel sertlik değerlerinin düşük olduğunu göstermişlerdir.

Sarı ve arkadaşları ise AAA'lı hastalarda ventrikül fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında arteryel sertlik indekslerini de incelemişlerdir (161). Tavel ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak asendan aortanın sertlik parametrelerinde farklılık olmadığını göstermişlerdir. Farklılık olmamasının nedenini ise hasta yaş grubunun Tavel ve arkadaşlarının çalışmasına göre nisbeten daha genç olması ile ilişkilendirmişlerdir (163).

Literatürde AAA hastalarında arteryel sertlik değerlendiren fazla bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda arteryel sertlik indeksleri diğer çalışmalardan farklı olarak nabız dalga hızı bakılarak değerlendirildi. AAA'lı hastalarda nabız dalga hızını artmış olarak saptadık. Nabız dalga hızı gibi arteryel sertlik indeksinde artış olması; AAA'lı hastalarda subklinik düzeyde etkilenmelerin varlığına işaret edebilir.

Rutin klinik ve ekokardiyografik incelemede normal olarak değerlendirilen AAA hastalarında, ileri tetkik yapılması halinde aort elastikiyetinde bozulma saptanabilmektedir. Ekokardiyografi ile kolaylıkla değerlendirilebilen aort sertliğine ait parametrelerin rutin ekokardiyografik incelemeye eklenmesi ile bu hastalarda kardiyovasküler tutulumuna ait belirteçler daha erken dönemde gösterilebilir.

25 OH-D vitamini ile otoimmün kökenli olabilecek hastalıklar arasındaki ilişki yoğun bir şekilde araştırılmıştır ve D vitaminin immünmodilatör rolü vurgulanmıştır (139). Adams ve arkadaşlarının 1983 yılında 7 sarkoidoz hastasında ve 2 idiyopatik pulmoner fibrozis hastasında yaptığı çalışmada; alveolar makrafaj hücrelerinde aktif D vitamininin immün sistem üzerinde etkileri ve sarkoidoz gibi otoimmün kökenli bir hastalıktaki önemini vurgulamıştır (138). Rigby ve arkadaşları 1984 yılında yaptıkları çalışmalarında D vitaminin, Phytohemagglutinin stümile ettiği periferik kan mononükleer hücreleri tarafından üretilen IL 2 baskıladığı gösterilmiştir (138,139).

Bu iki çalışmadan sonra D vitamini düzeyi düşüklüğünün osteoartrit, romatoid artrit (RA), multipl skleroz (MS), DM gibi sistemik hastalıklarla ilişkisini gösteren araştırmalar yapılmıştır (140-142). Aktif D vitamini ve analoglarının farelerde lupus benzeri belirtileri engellediği, deneysel alerjik ensefalit, kollajenin uyardığı artrit ve inflamatuvar barsak hastalığı gelişimini azalttığı gösterilmiştir (143-146). MS tanılı olgularda D vitamini desteği proinflamatuvar sitokinleri azaltırken anti-inflamatuvar sitokin salınımını arttırmaktadır. MS sıklığının düşük olduğu güneş gören bölgelerdeki epidemiyolojik çalışmalarda MS'den

korunmak için gerekli optimal serum D vitamini düzeyinin 40 ng/ml'nin üzerinde olması gerektiği bildirilmektedir. Bu serum düzeyine ulaşılabilmesi için güneş ışığından yoksun bir kişinin günde 100 mikrogram (4000 U) D vitamini desteği alması gerekmektedir (143,148).

Tüm bu çalışmalar ve klinik tecrübelerimiz 25-OH D vitamini düşüklüğünün sistemik hastalıklar ve otoimmün hastalıkların oluşumunu artırdığı yönündedir. AAA da otoimmün hastalık olduğundan serum 25-OH D vitamini eksikliğinin hastalığın oluşumunda, şiddetinde ve takibinde önemli olabileceği kanaatini uyandırmıştır.

Nitekim yapmış olduğumuz çalışmada AAA hastalığı olan bireylerde ortalama serum 25-OH D vitamini düzeyleri 20ng/ml'nin altında bulunurken; kontrol grubunda ortalama değer 26,6±19ng/ml saptandı. P değerine göre bu farklılık bizim çalışmamızda anlamlı görüldü. Bununla birlikte birçok sistemik hastalıklarda kemik mineral dansitesini ile 25-OH D vitamini ile benzer olduğu saptanmıştır.

Yıldırım ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılmış çalışmada 28 AAA hastası ve 30 kişilik kontrol grubunun kemik mineral dansitesini karşılaştırmış ve AAA hastalarında lomber vertebra, femur boyun, total femur bölgelerinde kemik mineral dansitesinin düşük olduğunu göstermiştir (149).

Suyani ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış olduğu çalışmada 35 yetişkin AAA hastası ile kontrol grubunun vertebra ve tüm femur kemik mineral dansiteleri karşılaştırılmış ve AAA hastası olanların femur kemik mineral dansitesinin istatistikî olarak daha az olduğu gösterilmiştir. Bu durum çalışmada subklinik inflamasyonun etkilerine bağlanmıştır (150). Yüksel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada benzer şekilde kemik mineral dansitesini AAA olan hastalarda düşük bulmuşlardır ve osteoporoz için AAA'nin bağımsız bir risk olduğu görüşünü sunmuştur (151).

Bu üç çalışmada 25(OH) D vitamin değerinin kemik mineral dansitometrisini ilişkili olmasından dolayı bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Bu çalışmalarda serum 25 (OH) D vitamin eksikliği etkileri ile açıklanabilecek olan sonuçlar gösterilmiştir. AAA gibi subklinik inflamasyon gösteren hastalıklarda serum 25 (OH) D vitamin eksikliğinin gösterilmesi, D vitamininin immünmodülatör olduğu gerçeğini yansıtmaktadır.

Erten ve arkadaşları 2012 yılında yapmış olduğu çalışmada AAA hastalarının D vitamini yetmezliğine yatkın olduğu ve hastaların vitamin düzeylerinin normal popülasyona göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (156). Kısacık ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada 26 AAA hastası ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında hasta popülasyonun serum 25 (OH) D vitamini düzeylerinin düşük olduğunu göstermiştir. Çalışmada D vitamini yetmezliğinin atakların tetiklenmesinde etkin olabileceği savunulmuştur (152).

Onur ve arkadaşları yaptığı çalışmada 126 AAA hastası ile 50 sağlıklı kontrol grubu kıyaslanmış ve hasta grubun serum 25 (OH)D vitamini düzeyleri düşük olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada vitamin düzeyindeki düşme ile yağ korelasyonu gösterilmiştir. Ayrıca eklem semptomu olan ve olmayanlarda vitamin düzeyi arasında anlamlı fark bulunamamıştır (153). Bikke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D vitaminin; immünglobulin üretiminde süpresyon sağladığı, otoimmünitede anahtar rol alan Th1 hücrelerinin IL2, TNF $\alpha$  gibi sitokinlerin salınımını baskıladığı, plazma hücrelerinden B lenfosit proliferasyonunu geciktirdiği savunulmuş ve adaptif immün modülatör görevleri anlatılmıştır (154). Benzer şekilde yapılan birçok araştırma da D vitaminin otoimmünite üzerindeki rolünden bahsedilmiştir. Bu bilgiler D vitamini yetmezliğinin; AAA da immün supresör etkide yetersizliğe bağlı olarak inflamasyonda artışa katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak; AAA'lı hastalar kardiyovasküler sistem komplikasyonları açısından risk altındadırlar. Ekokardiyografi; AAA'nın kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisini erken dönemde göstermede oldukça değerli bir yöntemdir. Bu nedenle AAA hastalarda kardiyak fonksiyonların standart ekokardiyografik ile değerlendirilmesi,AAA hastalarında kardiyovasküler hastalıkların erken tanı ve tedavisi açısından oldukça önemlidir. AAA hastalarında kardiyak otonom tonisite tutulumu,epikardiyal yağ doku artışı ve arteryel sertlikte bozulma olabileceğinden bu hastalar bir bütün olarak ele alınmalı ve belirli aralıklarla epikardiyal yağ dokusu ölçümü ile arteryel sertlik indeksleri değerlendirilmelidir. AAA hastalarda kardiyovasküler tutulumuna ait kanıtların daha erken ve net olarak gösterilebilmesi için; amiloidozlu hastaları da içeren daha geniş serilerde yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5. ÖZET

Ailevi akdeniz ateşi (AAA ); ataklar halinde gelen ve atak dönemlerinde seröz zarların inflamasyonu ve ateş ile karakterize otoimmün, kalıtsal bir hastalıktır. Yapılan birçok çalışmada; AAA'nde anormal kardiyovasküler etkilenmeyi ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Genel kanı otoimmün hastalıklarda kardiyovasküler riskin arttığı yönündedir. Epikardiyal yağ dokusu, arteryel sertliğe işaret eden nabız dalga hızı ve aynı zamanda D vitamini literatürde kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmektedir. Biz bu çalışmamızda; AAA hastalarında epikardiyal yağ doku kalınlığını,nabız dalga hızını ölçerek ve aynı zamanda D

vitamini eksikliğini saptayarak hastalığın olası kardiyovasküler etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya, 1 Kasım 2015 ile 31 Mayıs 2016 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve çalışma kriterlerine uyan, 18-70 yaş aralığında, ardışık 65 AAA hastası ve 38 kişiden oluşan kontrol grubudahil edildi. Hastaların demografik ve klinik verileri alındıktan sonra D vitamini düzeyini de içeren biyokimyasal analizleri yapıldı. Epikardiyalyağ dokusu kalınlığı ekokardiyografik inceleme ile, nabız dalga hızı ölçümü ise SphygmoCor cihazı kullanılarak saptandı. Tüm veriler SPSS programına girilerek istatistiki değerlendirmeler yapıldı.

Toplam 103 bireyin dahil edildiği çalışmada; AAA grubu ve kontrol grubu kendi aralarında kıyaslandığında; demografik ve klinik veriler değerlendirildiğinde; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kan basıncı düzeyleri, kronik hastalık açısından anlamlılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Biyokimyasal analizde her iki grup arasında glukoz düzeyi, lipid profili, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, kalsiyum, fosfor, parathormon düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmaz iken ( $p>0.05$ ); CRP düzeyleri ve D vitamini düzeylerindeki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ,  $p=0.01$  sırası ile). AAA grubunda CRP düzeyleri yüksek saptanırken, D vitamini düzeyleri düşük saptandı. Ekokardiyografi ile değerlendirilen epikardiyal yağ dokusu ve SphygmoCor cihazı kullanılarak saptanan nabız dalga hızı AAA grubunda istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).

Sonuç olarak; AAA tanılı hastalar kardiyovasküler sistem komplikasyonları açısından risk altındadırlar. Ekokardiyografi; AAA'nın kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisini erken dönemde göstermede oldukça değerli bir yöntemdir. Bu nedenle AAA hastalarında kardiyak fonksiyonların standart ekokardiyografik değerlendirmesi erken tanı ve erken tedavisi açısından oldukça önemlidir. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarında kardiyak otonom tonisite tutulumu ve arteryel sertlikte bozulma olabileceğinden bu hastalar bir bütün olarak ele alınmalı ve belirli aralıklarla arteryel sertlik indeksleri değerlendirilmelidir. Ayrıca AAA hastalarında D vitamini eksikliğinin hastalığın oluşumunda, şiddetinde ve takibinde önemli olabileceği kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Ailevi Akdeniz Ateşi; 25-OH D Vitamini; Epikardiyal Yağ Dokusu; Nabız Dalga Hızı

## SUMMARY

Familial Mediterranean Fever (FMF); is an autoimmune, hereditary disease characterized by episodes of fever and inflammation of serous membranes in attacks. In many studies; conflicting results have been obtained regarding abnormal cardiovascular reactivity in FMF. The general opinion is that cardiovascular risk increases in autoimmune diseases. Epicardial fat tissue, pulse wave velocity indicating aortic stiffness, and at the same time vitamin D are associated with cardiovascular risk in the literature. In this study; we aimed to evaluate the possible cardiovascular effects of the disease by detecting vitamin D deficiency and epicardial fat tissue thickness, pulse wave velocity in FMF patients.

A total of 103 individuals; in the 18-70 age range who applied to the outpatient clinics of the Internal Medicine Department of Bozok University Medical School between November 1, 2015 and May 31, 2016 and met the study criteria were included in the study. The FMF group consisted of 65 patients and the control group of 38 individuals. Biochemical analyzes including vitamin D levels were performed after the demographic and clinical data of the patients were obtained. Epicardial fat tissue thickness and pulse wave velocity were determined by echocardiographic examination. Statistical evaluations were made by entering all the data to SPSS programs.

In the study involving a total of 103 patients; when the FMF group and control group compared among themselves; when demographic and clinical data evaluated; no significant difference found between age, sex, body mass index, blood pressure levels and chronic disease ( $p > 0.05$ ). Biochemical analysis showed no significant difference between two groups in terms of glucose level, lipid profile, creatinine, liver function tests, calcium, phosphorus and parathormone levels ( $p > 0.05$ ); only the difference in CRP levels and vitamin D levels were found statistically significant ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.01$ ). CRP levels were higher and vitamin D levels were lower in FMF group. Epicardial fat tissue and pulse wave velocity assessed by echocardiography were statistically significantly higher in the AAA group ( $p < 0.001$ ).

As a result; patients with FMF are at risk for cardiovascular system complications. Echocardiography; is a valuable method to demonstrate the effect of FMF on cardiac functions in the early period. For this reason, standard echocardiographic evaluation of cardiac function in FMF patients is very important for early diagnosis and early treatment. As

there may be cardiac autonomic tonicity and impaired aortic stiffness in FMF patients, these patients should be considered as a whole, and aortic stiffness indices should be assessed at regular intervals. We also believe that deficiency of vitamin D in FMF patients may be important in the formation, severity and follow-up of the disease.

**Keywords:** Familial Mediterranean Fever; 25-OH D Vitamin; Epicardial Fat Tissue; Pulse Wave Rate





## 6.KAYNAKLAR

1-Kliegman RM, Nelson WWE. Nelson Textbook of Pediatrics: Elsevier Science Health Science Division; 2007

2-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 Jul;77(4): 268-97. PubMed PMID: 9715731.

3-Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ. Oxford Textbook of Medicine: Oxford University Press; 2005.

4-Janevay TC, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with study of the nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Phys* 1908; 23: 504-18.

5-Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med*. 1945;23:1-21.

6-Cattan R, Mamou H. [14 Cases of periodic disease, 8 of which are complicated by kidney diseases]. *Bulletins et memoires de la Societe medicale des hopitaux de Paris*. 1951 Oct 5-12;67(25-26): 1104-7. PubMed PMID: 14916331. 14 Cas de maladie periodique dont 8 compliques de nephropathies.

7-Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*. 1958 Jul;102(1): 50-71. PubMed PMID: 13558745

8- Tunca M, Akar S, Hawkins PN, et al. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002;10(12):786-9.

9-Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1-11.

10-Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J*

Med.1972;287:1302.

11-Dođanavsargil E, Keser G. Familial Akdeniz Atesi. Klinik Romatoloji, İstanbul, Deniz Matbaası, Ege Romatoloji. 1999 : 467-74.

12-Yılmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. European journal of human genetics : EJHG. 2001 Jul;9(7): 553-5. PubMed PMID: 11464248.

13- Örün E, Yalçinkaya F, Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateđi Hastalığı Ve Amiloidoz Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2003; 12: 1-7.

14-Ben-Chetrit E, Levy M. Enigmas in familial Mediterranean fever (FMF). Clinical and experimental rheumatology. 2001 Sep-Oct;19(5 Suppl 24):S1-5. PubMed PMID: 11760391

15-Richards N,Schaner P,Diaz A,Stuckey J,Shelden E,Wadhwa A,GumuiDL.İnteraction between pyrin and the apoptotic spec protein(ASC) modulatesASC-induced apoptosis.J Biol Chem.2001;276:39320-39329

16-Bodar EJ, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes. Br J Haematol 2009;144:279-302

17- Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ, Booth SE, Bybee A, Soy Turk M, et al. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2000 Apr;93(4):217-21. PubMed PMID: 10787449

18-Akar N, Mısıroğlu M, Yalçinkaya F, et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial Mediterranean fever. Hum Mutat. 2000;15:118-9.

19-Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Livneh A. The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. Eur J Hum Genet. 2002;10:145-9.

- 20-Yalçinkaya F, Çakar N, Mısırlıoğlu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology*. 2000;39:67-72.
- 21-Yalçinkaya F, Tekin M, Çakar N, Akar E, Akar N, Tümer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *QJM*. 2000;93:681-4.
- 22- Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967 Aug;43(2):227 -53.
- 23-.Livneh, A. Langevitz, P., Zemer, D. et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996, 26(3), 612-627.
- 24-Rawashdeh, M.O. & Majeed, H.A. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr* 1996, 155(7),540-544.
- 25-Schwabe, A.D. & Peters, R.S. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974, 53(6), 453-462.
- 26- Onen, F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006, 26(6), 489-496.
- 27- Langevitz P, Livneh A, Padeh S, Zaks N, Shinar Y, Zemer D, et al. Familial Mediterranean fever: new aspects and prospects at the end of the millenium. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 1999 Sep;1(1): 31-6. PubMed PMID: 11370119.
- 28- Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schonlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 1982 Jan;25(1): 42-7. PubMed PMID: 7066036.
- 29- Cosan F, Ustek D, Oku B, Duymaz-Tozkir J, Cakiris A, Abaci N, et al. Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2010 Nov;62(11): 3232-6. PubMed PMID: 20669279.

- 30- Akkoc N, Sari I, Akar S, Binicier O, Thomas MG, Weale ME, et al. Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with familial mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 2010 Oct;62(10): 3059-63. PubMed PMID: 20533539.
- 31- Ben-Chetrit E LM. Familial Mediterranean fever *Lancet*. February 1998 351(9103):659-64.
- 32- Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314(16):1001-5.
- 33- Düzova A, Özen S. Ailesel Akdeniz atesinin klinigi ve tanısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):12-20.
- 34- Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Archives of internal medicine*. 1961 Apr;107:539-50. PubMed PMID: 13713112.
- 35- Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997 Aug 22;90(4): 797-807.
- 36- Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC medical genetics*. 2004 Feb 10;5:4. PubMed PMID: 15018633. Pubmed Central PMCID: 356915.
- 37- Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *European journal of pediatrics*. 1997 Aug;156(8): 619-23. PubMed PMID: 9266193.
- 38- Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* 1991; 70: 246-56

- 39- Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1983; 52: 137-146
- 40- Incel NA, Saracoglu M, Erdem HR. Seronegative spondyloarthropathy of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2003;23(1):41-43.
- 41- Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61(1):79-81.
- 42- Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *American journal of medical genetics*. 1995 Jan 30;55(3):311-4. PubMed PMID: 7726228.
- 43- 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 Oct;40(10): 1879-85. PubMed PMID: 9336425.
- 44- Canpolat U, Dural M, Aytemir K, Akdoğan A, Kaya EB, Şahiner L. Evaluation of various cardiac autonomic indices in patients with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2012;1(67):70–4.
- 45- Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine*. 2006;73:672-8.
- 46- 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 Dec;37(12):1804-11. PubMed PMID: 7986228.
- 47- Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron*. 1992;60(4): 418-22. PubMed PMID: 1584316.

- 48-Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever in Turkey. Results of a Nationwide Multicenter Study. *Medicine*2005;84:1-11.
- 49- Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, Erdogan D, Unler GK, Ciftci O, et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis* 2007;195:161–7.
- 50-Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28:245-6.
- 51- Merlin HE. Azoospermia caused by colchicine--a case report. *Fertility and sterility.* 1972 Mar;23(3):180-1. PubMed PMID: 5058923.
- 52- Hochberg MC. *Rheumatology: Mosby; . Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever.*2008.
- 53- Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism.* 1996 Jul;39(7):1213-7. PubMed PMID: 8670333.
- 54- Tavit Y, Ozturk MA, Ureten K, Fien N, Kaya MG, Cemri M, et al. Assessment of aortic wall stiffness in patients with Familial Mediterranean Fever. *Joint Bone Spine*2008;75:280-5.
- 55- Sari I, Arican O, Can G, Akdeniz B, Akar S, Birlik M, et al. Assessment of aortic stiffness and ventricular functions in familial Mediterranean fever. *Anadolu Kardiyol Derg*2008;8:271–8.).
- 56-Tutar E, Imamoğlu A, Atalay S. Recurrent pericarditis as a manifestation of Familial Mediterranean fever. *Circulation*2000;101:71-2.
- 57-Akcaş A, Acar G, Sayarliolu M, Sokmen A, Kaya H, Ispiroglu M. QT dispersion and transmural dispersion of repolarization in patients with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*2009;19:550–5.

- 59- Uysal AR. D vitamini İliçin G, Ünal S, Biberöglu K, Akalın S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları Cilt 2 Ankara, Güneş Kitapevi, 2005:2457-2458.
- 60-Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011;54:99-119
- 61-Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2017-2029
- 62-Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J Immunol 2007;179:1634-1647.
- 63-Bikle D. Nonclassic actions of Vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:26-34.
- 64-Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer - ready for prime time (perspective). N Engl J Med 2011;364:1385-1387.,Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. Nat Rev Cancer 2007;7:684-700)
- 65- Holick MF. Vitamin D deficiency. The New England journal of medicine. 2007 Jul 19;357(3): 266-81. PubMed PMID: 17634462.
- 66- Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); Disorders of bone and mineral metabolism, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-74.
- 67- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. American journal of physiology Renal physiology. 2005 Jul;289(1):F8-28. PubMed PMID: 15951480.
- 68- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report.

69-Kayaalp O. Endokrin sistem farmakolojisi. In: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 11. baskı. Ankara, Feryal matbaacılık 2005:1019-1227.

70- Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. J Biol Chem 1922 :77-81.

71- Giovannucci E. Epidemiological evidence for vitamin D and colorectal cancer. J Bone Miner Res, Suppl 2:V81–5, 2007.

72- Langley S. The ABC of vitamin D a primer for physicians. Medical post. Toronto. vol43, In: 23, 2007.

73-Jorde R, Sneve M, Emaus N, et al. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromso study. Eur J Nutr, 49:401-407, 2010.

74- Cândido FG, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? Int J Mol Sci, 15(4):6569–91, 2014.

75-Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. Kidney International Supplements 2011;1:111-115. - Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, et al. 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D<sub>3</sub> actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localisation, in the HL-1 cardiac myocyte. J Steroid Biochem Mol Biol 2007;103:533-537.

76- Green JJ, Robinson DA, Wilson GE, et al. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. J Mol Cell Cardiol 2006;41:350-359.

77-Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. J Hypertens 2010;29:636-645.

78-Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. Curr Drug Targets 2011;12:54-60.



79-London GM, Guerin AP, Verbeke FH, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:613-620.

80-Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J* 2010;31:2253- 2261.

81-Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-511.

82-Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25OHD and 1,25 D with all cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340-1349.

83- Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2004 May;89-90(1-5): 387-92. PubMed PMID: 15225806.

84- Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2000 Jun;14(9):1132-8. PubMed PMID: 10834935.

85-Şengül C, Özveren O. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013 May;13(3):261-5. Doi: 10.5152/akd.2013.075. Epub 2013 Feb 6.

86-. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* 2004;44:127-33.

87- Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:536-43.

88-Silver M and Silver M (2001) Examination of the heart and of cardiovascular specimens in surgical pathology. In *Cardiovascular Pathology*, edn 3, 1–29 (Ed Scho- en F). Philadelphia: Churchill Livingstone.

89-Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol* 1978;66:579- 85.

90-Smith H.L., Willius F.A Adiposity of the heart: A clinical study of one hundred and thirty six obese patients. *Ann Intern Med* 1993;52:911-931.

91-Taguchi R., Takasu J., Itani I., et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 157: 203-209.

92-Marchington JM et al. (1989) Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium:structure, fetal development and biochemical properties. *CompBiochemPhysiol B* 94: 225-232.

93-Corradi D et al. (2004). The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 13:313–316.

94-Olivetti G et al. (1995) Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 26:1068–1079.

95-Iacobellis G et al. (2003) Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res* 11: 304–310.

96-Iacobellis G et al. (2003) Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk *J Clin Endocrinol Metab* 88:5163–5168.

97-Iacobellis G et al. (2003) Images in cardiology: massive epicardial adipose tissue indicating severe visceral obesity *Clin Cardiol* 26: 237.

98-Schejbal V (1989) Epicardial fatty tissue of the right ventricle morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 43: 490–499.

99-Reiner L et al. (1955). Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch. Pathol* 60: 369–373.

100-Reiner LMA et al. (1964). The weight of the human heart. III. Ischemic heart disease. *Arch Pathol* 77:205–217.

101-Shirani J et al. (1995). Quantitative measurement of normal and excessive (coronary) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol* 76: 414–418.

102-Tansey DK et al. (2005) Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histo pathology*

103-Iacobellis G et al. (2004). Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 94: 1084–1087.

104-Schejbal V. Epicardial fat on the right ventricle-morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 1989;43:490 -9.

105-*J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(12):1311-9; quiz 1417-8 (ISSN: 1097-6795) Iacobellis G; Willens HJ Department of Medicine, Division of Endocrinology, McMaster University, Ontario, Canada.

106-Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, et al. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol* 2006 [in press].

107-Keegan J, Gatehouse PD, Yang GZ, Firmin DN. Spiral phase velocity mapping of left and right coronary artery blood flow: correction for through-plane motion using selective fat-only excitation. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:953-60.

108-Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes* 1990;14:1013-22.

- 109-Kong JY, Rabkin SW. Palmitate-induced cardiac apoptosis is mediated through CPT-1 but not influenced by glucose and insulin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H717-25.
- 110- Paolisso G, Gualdiero P, Manzella D, et al. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Cardiol* 1997;80:932–37.
- 111- Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108: 2460–66.
- 112- Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA: Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: The Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2009;30: 850–56.
- 113- Ding J, Hsu FC, Harris TB, et al: The association of pericardial fat with incident coronary heart disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2009;90: 499–504.
- 114- Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med*, 1994. 330(20): p. 1431-8. 104- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993. 362(6423): 801-9.
- 115- McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Does arterial stiffness predict atherosclerotic coronary events? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 665 –671.
- 116- Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932 – 943.
- 117- Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaute E, Safar ME. Impaired tissue perfusion: A pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation* 2008; 118: 968 –976.
- 118- O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: A clinical

perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1 – 13.

119- Safar ME. Arterial stiffness: A simplified overview in vascular medicine. In: Safar ME, Frohlich ED, editors. *Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk*. Berlin: Karger; 2007; 1 – 18

120- London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J* 1999; 138: 220 – 224.

121- Lovett JK, Howard SC, Rothwell PM. Pulse pressure is independently associated with carotid plaque ulceration. *J Hypertens*, 2003. 21(9): 1669-76.

122- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 2006. 27(21): 2588-605.

123- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*, 2002. 39(1): 10-5.

124- Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*, 2002. 106(16): 2085-90.

125- Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Influence of metabolic syndrome on arterial stiffness and its age-related change in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*, 2005. 180(2): 349-54.

126- Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jégo B, Benetos A. All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions. *Diabetes Care*, 2007. 30(9): 2381-7.

127- Giltay EJ, Lambert J, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. Arterial compliance and distensibility are modulated by body composition in both men and women but by insulin sensitivity only in women. *Diabetologia*, 1999. 42(2): 214-21.

128- McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR; ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 1; 46(9): 1753-60.

129-Shetty P, Kumanyika S, Ko GT. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a World Health Organization expert consultation, Geneva, 8-11 December, 2008. Webpage: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491_eng.pdf)

130-Nabati M, Saffar N, Yazdani J, et al. Relationship between epicardial fat measured by echocardiography and coronary atherosclerosis: a single-blind historical cohort study. *Echocardiography* 2013;30:505-511.

131- Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DPM (2000) Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1954 to 1992. *Scand J Rheumatol* 29:29-37

132- Riise T, Jacobsen BK, Gran JT et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001;20:123-7.

133- Hilz MJ, Dutsch M (2006) Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve* 33:6-20

134- Freeman R (2006) Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol* 117:716-30

135-.Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;249:867-75

136- Lombardi F, Malliani A, Pagani M, et al. Heart rate variability and sympatovagal modulation *Cardiovasc Res* 1996;32:208-16.

137- Chumakova GA, Veselovskaia NG, Gritsenko OV, Kozarenko AA. Epicardial adiposity as risk factor of coronary atherosclerosis. *Kardiologia*. 2013;53: 51-6.

138- Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *The Journal of clinical investigation*. 1983 Nov;72(5):1856-60. PubMed PMID: 6688814. Pubmed Central PMCID: 370476.

139- Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *The Journal of clinical investigation*. 1984 Oct;74(4): 1451-5. PubMed PMID: 6332829. Pubmed Central PMCID: 425314.

140- Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 3;358(9292): 1500-3. PubMed PMID: 11705562.

141- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis and rheumatism*. 2004 Jan;50(1):72-7. PubMed PMID: 14730601.

142- Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *The Journal of pediatrics*. 1985 Sep;107(3):372-6. PubMed PMID: 3839846.

143- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*. 2008 Apr;87(4):1080S-6S. PubMed PMID: 18400738

144- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006 Mar 24;311(5768):1770-3. PubMed PMID: 16497887.

145-Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2007 Sep 10;167(16):1730-7. PubMed PMID: 17846391.

146- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews*. 2008 Oct;29(6):726-76. PubMed PMID: 18694980. Pubmed Central PMCID: 2583388.

147- Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *Journal of neuroimmunology*. 2003 Jan;134(1-2): 128-32. PubMed PMID: 12507780.

148- Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of clinical investigation*. 1991 Mar;87(3): 1103-7. PubMed PMID: 1705564. Pubmed Central PMCID: 329907.

149- Yildirim K, Karatay S, Cetinkaya R, Uzkeser H, Erdal A, Capoglu I, et al. Bone mineral density in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2010 Jan;30(3): 305-8. PubMed PMID: 19449009.

150- Suyani E, Ozturk MA, Deger SM, Demirag MD, Goker B, Haznedaroglu S. Decreased bone mineral density in adult familial Mediterranean fever patients: a pilot study. *Clinical rheumatology*. 2008 Sep;27(9): 1171-5. PubMed PMID: 18553115.

151- Yuksel S, Samli H, Colbay M, Dundar U, Acarturk G, Demir S, et al. Increased serum osteoprotegerin levels associated with decreased bone mineral density in familial Mediterranean fever. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2009 Apr;217(4):321-7. PubMed PMID: 19346738.

152- Kisacik B, Kaya SU, Pehlivan Y, Tasliyurt T, Sayarlioglu M, Onat AM. Decreased vitamin D levels in patients with familial mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2013 May;33(5):1355-7. PubMed PMID: 22187059.



153- H Onur HA, V Arıca, G Bercem, M Usta, Ö Kasapçopur. Decreased vitamin D levels in FMF patients. *Pediatric Rheumatology*. 2013; 11:A20.

154-Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009 Jan;94(1):26-34. PubMed PMID: 18854395. Pubmed Central PMCID: 2630868.

155- Olsen MH, Fossum E, Hjerkin E, Wachtell K, Høiegggen A, Nesbitt SD, Andersen UB, Phillips RA, Gaboury CL, Ibsen H, Kjeldsen SE, Julius S. Relative influence of insulin resistance versus blood pressure on vascular changes in longstanding hypertension. ICARUS, a LIFE sub study. *Insulin Carotids US Scandinavia. J Hypertens*, 2000. 18(1): 75-81

156-Erten S, Altunoglu A, Ceylan GG, Maras Y, Koca C, Yuksel A. Low plasma vitamin D levels in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2012 Dec;32(12):3845-9. PubMed PMID: 22193220.

157- Rajagopalan N, Garcia MJ, Rodriguez L, Murray RD, Apperson-Hansen C, Stugaard M, Thomas JD, Klein AL. Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;87:86-94.

158-Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45(4):592-6.

159-Yildiz M. Arteriyel distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *Open Cardiovas Med J* 2010;4:83-8

160-Wong M, Toh L, Wilson A, et al. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003;48:81-9.

161-Sari I, Arıcan O, Can G, Akdeniz B, Akar S, Birlik M, et al. Assessment of aortic

stiffness and ventricular functions in familial Mediterranean fever. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:271–8.

162-Yildiz M, Masatlioglu S, Seymen P, Aytac E, Sahin B, Seymen HO. The carotid–femoral (aortic) pulse wave velocity as a marker of arterial stiffness in familial Mediterranean fever. *Can J Cardiol* 2006;22:1127–31.

163-Tavil Y, Üreten K, Öztürk MA, Şen N, Kaya MG, Cemri M, et al. The detailed assessment of left and right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2008;27:189-94.

