




Araştırma Makalesi | Research Article

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA PRO-ATEROJENİK LİPİD PROFİLİ VE ATEROJENİK İNDEKSİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ASSESSMENT OF PRO-ATHEROGENIC LIPID PROFILE AND ATHEROGENIC INDEX IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

  Aysel Gürkan Toçoğlu^{1*},  Ahmed Cihad Genç¹

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye.



Öz

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) kronik inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarında artmış sitokin maruziyeti ile birlikte kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde artış olması beklenir. Çalışmamızda FMF hastalarında KVH riskini belirlemek için serum lipid parametrelerini ve aterojenik indeksleri değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmada ataksız dönemdeki 102 FMF hastası ile 94 sağlıklı kontrol retrospektif olarak değerlendirildi. Katılımcıların verileri poliklinik verileri incelenerek hastane bilgi sistemi üzerinden kayıt edildi. Aterojenik indeksler lipid değerleri kullanılarak hesaplandı. FMF hastaları subklinik inflamasyonun varlığına göre iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL), aterojenik katsayı (AK), Castelli risk indeksi I ve II (CRI-I ve II) düzeylerinin FMF grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). FMF hastaları subklinik inflamasyon varlığına göre iki gruba ayrıldığında yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) düzeyinin subklinik inflamasyonu olan grupta olmayana göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu ($p = 0,002$), AK, CRI-I ve II düzeylerinin ise daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). FMF hastalarında aterojenik indekslerle diğer parametreler arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla yapılan korelasyon analizinde plazma aterojenik indeksi, AK, CRI-I ve II düzeyleriyle sedimentasyon, trigliserid, LDL ve TK arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda pozitif korelasyon, HDL ile negatif korelasyon olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada düzenli kolşisin tedavisi alan FMF hastalarında erken ateroskleroz belirteçlerinin bozulmadığı, ataksız dönemde özellikle subklinik inflamasyonu olan FMF hastalarında ise artmış ateroskleroz riski olduğu görüldü. FMF hastalarında aterosklerotik KVH'nin öngörülmesinde ek belirteçler olarak AK, CRI-I ve II indekslerinin kullanılabilceği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, plazma aterojenik indeksi, aterojenik katsayı, Castelli Risk İndeksi I, Castelli Risk İndeksi II

ABSTRACT

Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is a disease characterized by chronic inflammation. FMF patients are expected to have an elevated risk of cardiovascular disease (CVD) associated with increased cytokine exposure. In this study we aimed to assess serum lipid parameters and atherogenic indices in order to determine the CVD risk in FMF patients.

Methods: A retrospective analysis of 102 FMF patients during the attack free period, and 94 healthy controls was performed. Patient data were retrieved from the charts and recorded to the hospital information system. Atherogenic indices were calculated by using lipid values. FMF patients were separated into two groups according to the presence or absence of subclinical inflammation.

Results: Total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL), atherogenic coefficient (AC), Castelli risk index I and II (CRI-I and II) were statistically significantly lower in the FMF group compared to the healthy controls ($p < 0.001$). When FMF patients were separated into two groups based on the presence of subclinical inflammation, high density lipoprotein cholesterol (HDL) level was lower in the group with subclinical inflammation compared to the one without ($p = 0.002$), whereas AC, CRI-I and II levels were higher ($p < 0.05$). A correlation analysis made to determine the relationship between atherogenic indices and other parameters in FMF patients revealed that there was a statistically significant positive correlation between AC, CRI-I and II versus sedimentation, triglyceride, LDL and TC, and a negative correlation with HDL ($p < 0.05$).

Conclusion: This study showed that FMF patients under regular colchicine treatment did not have a deterioration in early atherosclerosis markers. On the other hand, FMF patients between the attacks, especially those who have subclinical inflammation, had increased risk of atherosclerosis. It was seen that AC, CRI-I and II indices could be used as additional markers to predict atherosclerotic CVD in FMF patients.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, plasma atherogenic index, atherogenic coefficient, Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II,

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Aysel Gürkan Toçoğlu; Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Adnan Menderes caddesi No:195, Adapazarı, Sakarya Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (544) 442 16 89 e-posta/e-mail: agurkan@sakarya.edu.tr

Başvuru/Submitted: 25.08.2023

Kabul/Accepted: 15.10.2023

Online Yayın/Published Online: 21.10.2023



Giriş

Ailevi Akdeniz Ateği (Familial Mediterranean Fever, FMF) tekrarlayan ateş atakları ve serozal yüzeylerin inflamasyonu ile karakterize, otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır. Prevelansı binde 0,1-1 arasında değişir.^{1,2} Ataklar kendini genellikle 24-72 saat içerisinde sınırlar. FMF gelişimden sorumlu gen 16. kromozumun kısa kolunda yer alan MEFV (Mediterranean fever) genidir ve anti-inflamatuvar aktivitesi olan pirini kodlar.³ MEFV genindeki anormal mutasyonlar pirin proteinin anormal sentezine neden olarak inflamasyonun baskılanmasına engel olur. Mutasyon sonucu FMF'in kardiyometabolik komplikasyonlarının patogeneğinde başlıca rol alan, önemli bir inflamatuvar sitokin olan IL-1 β salınımı spontan olarak artar.⁴ Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında remisyon döneminde olan FMF hastalarında dahi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi yüksek olarak tespit edilmiştir.⁵ Kronik inflamasyonun varlığı erken aterom plak oluşumu da dahil plak instabilitesi, trombüs oluşumu ve kardiyovasküler olay gelişimi gibi aterosklerozun tüm evrelerine katkıda bulunur.⁶ Sistemik inflamasyon ile seyreden Sistemik Lupus Eritamatozus, Antifosfolipid Sendromu ve Romatoid Artrit'li hastalarda erken ateroskleroz ile ilişkili mortalite oranlarının arttığı bildirilmiştir.⁷ FMF'de erken aterosklerozu araştıran çalışmalar sınırlıdır ve sonuçları tartışmalıdır.^{8,9}

Serum lipid seviyesindeki anormallikler koroner arter hastalığının (KAH) gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Geleneksel olarak aterojenik lipid profili artmış total kolesterol (TK), trigliserid (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolden (HDL) oluşur. Son yıllarda erken ateroskleroz belirteçlerini belirlemeye yönelik önemli çalışmalar yapılmıştır. Plazma aterojenik indeksi (PAI), TG'nin HDL'ye oranının logaritmik dönüşümüdür ve aterosklerotik kalp hastalığı ve kardiyak risk için kullanılan iyi bir belirteç olarak önem kazanmıştır.¹⁰ PAI'nın hastalık aktivitesi ile minimum seviyede değişkenlik gösterebileceği bildirilmiş ve EULAR tarafından romatizmal hastalıklarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların (KVH) risk tahmininde kullanılması önerilmiştir.¹¹ Yeni yapılan çalışmalarda PAI dışında serum lipid seviyeleri kullanılarak aterojenik katsayı (AK), Castelli risk indeksleri I ve II (CRI-I ve II) gibi yeni pro-aterojenik parametreler elde edilmiş ve aterosklerotik vakalarda daha iyi prognoz göstergeleri olarak kullanılmışlardır.¹²⁻¹⁴

Literatürde FMF hastalarında kardiyak riski değerlendirmek için lipid seviyelerinin ve aterojenik risk indekslerinin kullanıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı FMF hastalarında KVH riskini belirlemek için bir bütün olarak serum lipid parametrelerini ve aterojenik indeksleri değerlendirmektir.

Yöntem

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye ve/veya Romatoloji Polikliniği'ne 1 Ocak-30 Haziran 2023 tarihlerinde arasında başvuran, Tel Hashomer Kriterlerine göre FMF tanısı konulup takip edilen, ataksız dönemdeki 18-65 yaş arası 102 FMF hastası ile dahiliye polikliniğine rutin kontrol amaçlı başvuran, yaş ve cinsiyet olarak benzer özelliklere sahip 94 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Bilinen sigara, alkol kullanan, ek komorbiditesi, gebelik öyküsü, son 3 ay içerisinde enfeksiyöz hastalık geçirme öyküsü olan ve FMF atak dönemindeki hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı. Çalışmada yer alan tüm uygulamalar, Sakarya Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından 25.08.2023 tarihinde onaylandı (Etik kurul numarası: E-71522473-050.01.04-275956-265). Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle bilgilendirilmiş onam formu alınmadı.

Demografik ve Laboratuvar Verileri

Katılımcıların yaş, cinsiyet, laboratuvar tetkikleri, hastalık süresi, aile öyküsü, kolşisin kullanımı ve dozu gibi verileri poliklinik dosyaları incelenerek hastane bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak kayıt edildi. Boy-kilo ölçümü poliklinik kayıtlarından elde edilip vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m²) hesaplandı. En az 8 saat süren açlıktan sonra alınan kan örneklerinden elde edilen hemogram parametreleri, glukoz, TG, TK, LDL, HDL, C-reaktive protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), fibrinojen, amiloid-A değerleri çalışmaya dahil edildi. PAI (log10 TG/HDL), AK (HDL dışı kolesteroller/HDL), CRI-I (TK/HDL) ve CRI-II (LDL/HDL) serum lipid değerleri kullanılarak hesaplandı. FMF hastaları subklinik inflamasyonun varlığına göre 2 gruba ayrıldı. Ataksız dönemdeki hastada en az bir akut faz reaktanı yüksekliği (lökosit>10 K/uL; ESH>20 mm/h; CRP>6 mg/L; fibrinojen>4 g/dL) subklinik inflamasyon olarak tanımlandı.^{15,16}

İstatistiksel Analiz

Çalışma popülasyonunun temel özelliklerini kapsayacak şekilde bir anlam sağlamak amacıyla tanımlayıcı analizler uygulandı. Olasılık ve histogram grafikleri ile Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak verilerin dağılım özellikleri belirlendi. Parametrik dağılım özelliği taşıyan değerşkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem T-Testi kullanıldı ve ortalama değer beraberinde standart sapma ile ifade edildi. İki farklı grup arasındaki kategorik değerşkenlerin karşılaştırması için Ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değerşkenler sayı ve yüzde şeklinde sunuldu. Her iki değerşkenin de normal dağılıma sahip olduğu göz önüne alındığında, Pearson korelasyon katsayısı ile buna eşlik eden anlamlılık düzeyleri hesaplandı. İstatistiksel anlamlılığı belirtmek için p<0,05 anlamlılık eğiği kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS yazılımı (Sürüm 22.0) kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular

Çalışmaya 102 (%52,04) FMF hastası ve 94 (%47,96) sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 196 kişi dahil edildi. FMF ve sağlıklı gruptaki katılımcıların demografik, antropometrik ve laboratuvar parametreleri Tablo 1'de özetlendi. FMF grubunun yaş ortalaması 36,51±9,80, sağlıklı grubun 37,63±8,06 yılı (p=0,383). FMF hastalarının şikayet süresi ortalama 15,34±9,40, tanı süresi ortalama 7,90±6,41 yılı. Hastaların 28 (%27,5)

tanesinde apendektomi öyküsü, 58 (%56,9) tanesinde FMF pozitif aile öyküsü mevcuttu. 93 (%92,2) hasta kolşisin kullanıyordu ve ortalama kolşisin dozu 1,09±0,51 mg'dı. Biyokimyasal parametreler ve aterosjenik indeksler değerlendirildiğinde CRP ve ESH değerlerinin FMF grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu (p=0,002), TC, LDL, CRI-I, CRI-II ve AC değerlerinin ise daha düşük olduğu tespit edildi (p<0,001). AIP düzeyleri bakımından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,128).

Tablo 1. FMF hastalarının ve kontrol grubunun demografik verileri, laboratuvar özellikleri ve aterosjenik indeksleri

	Total (n=196)	Sağlıklı grup (n=94)	FMF grubu (n=102)	p
Cinsiyet, kadın, n(%)	130 (66,3)	61 (64,9)	69 (67,6)	0,644
Yaş, yıl	37,05±9,00	37,63±8,06	36,51±9,80	0,383
VKİ, kg/m ²	25,63±4,52	25,85±3,63	25,43±5,22	0,521
Sistol, mmHg	104,47±13,50	105,23±14,12	103,82±13,00	0,481
Diastol, mmHg	65,88±8,74	66,88±8,81	65,10±8,65	0,184
Şikayet süresi, yıl	-	-	15,34±9,40	-
Tanı süresi, yıl	-	-	7,90±6,41	-
Apendektomi, var, n(%)	-	-	28 (27,5)	-
Aile öyküsü, var, n(%)	-	-	58 (56,9)	-
Kolşisin kullanımı, var, n(%)	-	-	93 (92,2)	-
Kolşisin dozu, mg	-	-	1,09±0,51	-
1 yıldaki atak sayısı	-	-	2,67±4,98	-
Glukoz, mg/dL	89,52±11,73	90,93±8,93	88,22±13,74	0,101
CRP, mg/L	6,60±23,45	1,35±3,42	11,39±31,58	0,002
ESH, mm/h	13,36±13,28	10,39±8,58	16,08±16,00	0,002
Lökosit, K/uL	7,11±1,98	7,11±1,90	7,11±2,06	0,990
Fibrinojen, g/dL	-	-	2,59±0,57	-
Amiloid A, mg/L	-	-	1,49±4,03	-
TK, mg/dL	207,11±46,56	224,18±46,18	191,39±41,24	<0,001
LDL, mg/dL	131,14±36,85	146,87±37,92	116,65±29,24	<0,001
HDL, mg/dL	50,34±12,77	49,96±13,91	50,70±11,69	0,687
TG, mg/dL	128,13±89,97	136,74±96,72	120,20±82,95	0,202
PAI	0,35±0,30	0,38±0,30	0,32±0,29	0,128
CRI-I	4,34±1,16	4,79±1,47	3,94±1,12	<0,001
CRI-II	2,77±1,01	3,16±1,11	2,41±0,75	<0,001
AK	3,34±1,36	3,79±1,47	2,94±1,12	<0,001

FMF: Ailevi Akdeniz Ateşı, VKİ: vücut kitle indeksi, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, TK: total kolesterol, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolden, TG: trigliserid, PAI: Plazma aterosjenik indeksi, CRI I ve II: Castelli risk indeksleri I ve II, AK: Aterosjenik katsayı

FMF hastaları subklinik inflamasyonun varlığına göre 2 gruba ayrıldı. Ataksız dönemde olan 45 (%44,1) FMF hastasında subklinik inflamasyon varlığı tespit edilirken, 57 (%55,9) hastanın akut faz reaktanları normal sınırlar içerisindeydi (Tablo 2). Beklenenin tersine subklinik

inflamasyon olmayan grupta son bir yılda geçirilen atak sayısının subklinik inflamasyon olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla olduğu görüldü (p=0,030). Hastalar akut faz reaktanları açısından değerlendirildiğinde CRP, ESH, lökosit ve fibrinojen

düzeylerinin subklinik inflamasyon olan grupta olmayana göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,003$; $p<0,001$; $p=0,003$; $p<0,001$). Lipid parametreleri ve aterojenik indeksler karşılaştırıldığında HDL düzeyinin subklinik inflamasyonu

olan grupta olmayana göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu ($p=0,002$), CRI-I, CRI-II ve AK indekslerinin ise daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Tablo 2. FMF hastalarının subklinik inflamasyon varlığına ve yokluğuna göre demografik verileri, laboratuvar parametreleri ve aterojenik indeksleri

	Subklinik İnflamasyon		p
	Yok (n=57)	Var (n=45)	
Cinsiyet, erkek, n(%)	20 (35,1)	32 (71,1)	0,327
Yaş, yıl	36,18±9,68	36,93±10,05	0,700
VKİ, kg/m ²	24,47±4,56	26,61±5,77	0,049
Sistol, mmHg	104,12±13,30	103,44±12,74	0,794
Diastol, mmHg	63,35±13,30	64,78±8,66	0,741
Şikayet süresi, yıl	14,14±9,00	16,87±9,77	0,151
Tanı süresi, yıl	83,54±70,54	103,3±82,99	0,102
Apendektomi, var, n(%)	13 (22,8)	15 (33,3)	0,169
Ailede öyküsü, var, n(%)	28 (49,1)	30 (66,7)	0,057
Kolşisin kılınımı, var, n(%)	52 (91,2)	41 (91,1)	0,627
Kolşisin dozu, mg	1,10±0,50	1,07±0,52	0,737
1 yıldaki atak sayısı	3,61±6,29	1,47±2,02	0,030
Glukoz, mg/dL	86,26±7,43	90,69±18,75	0,141
CRP, mg/L	3,13±0,39	21,80±45,73	0,003
ESH, mm/h	7,65±4,32	26,76±18,85	<0,001
Lökosit, K/uL	6,54±1,41	7,83±2,50	0,003
Fibrinojen, g/dL	2,35±0,41	2,89±0,60	<0,001
Amiloid A, mg/L	0,91±4,19	2,16±3,80	0,194
TK, mg/dL	195,31±39,34	186,41±43,47	0,288
LDL, mg/dL	118,12±29,74	114,78±28,82	0,636
HDL, mg/dL	53,88±10,83	46,67±11,60	0,002
TG, mg/dL	116,53±64,52	124,84±102,25	0,636
PAI	0,29±0,27	0,36±0,30	0,211
CRI-I	3,74±0,94	4,19±1,28	0,045
CRI-II	2,27±0,66	2,58±0,82	0,033
AK	2,74±0,94	3,19±1,28	0,045

FMF: Ailevi Akdeniz Ateşı, VKİ: vücut kitle indeksi, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, TK: total kolesterol, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolden, TG: trigliserid, PAI: Plazma aterojenik indeksi, CRI I ve II: Castelli risk indeksleri I ve II, AK: Aterojenik katsayı

FMF hastalarında aterojenik indekslerle lipid profili ve diğer parametreleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla yapılan korelasyon analizi Tablo 3'te özetlendi. PAI, AK, CRI-I ve II düzeyleriyle ESH, TG, LDL ve TK arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda pozitif korelasyon, HDL ile negatif korelasyon olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Şekil 1).

Tartışma

Sistemik inflamasyonun endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişimde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir.⁶ FMF hastalarında artmış sitokin maruziyeti ile birlikte aterosklerotik sürecin hızlanması ve KVVH riskinde artış olması beklenir.¹⁷ Bu hızlanmış aterosklerotik sürecin patogeneğinde lipid profili değişikliklerinin ve aterojenik indekslerin rolünü araştıran

az sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızda FMF hastalarında KVH riskini belirlemek için bir bütün

olarak serum lipid parametrelerini ve aterojenik indeksleri değerlendirmeyi amaçladık.

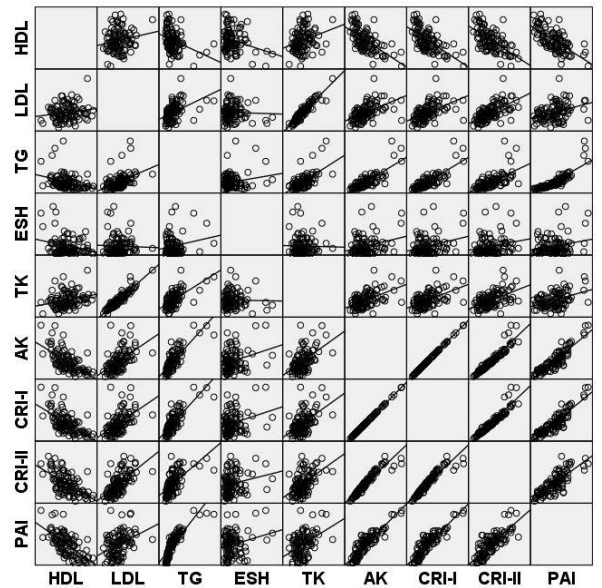
Tablo 3. FMF hastalarında aterojenik indeksler ile lipid düzeyleri ve diğer parametreler arasındaki korelasyon analizi

N=102	AK		CRI-I		CRI-II		PAI	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Şikayet süresi	0,010	0,922	0,010	0,922	-0,008	0,937	0,004	0,969
Tanı süresi	0,029	0,769	0,029	0,769	-0,058	0,565	0,066	0,508
Kolşisin dozu, mg	0,044	0,662	0,044	0,662	-0,026	0,797	0,094	0,349
Bir yıldaki atak sayısı	-0,062	0,538	-0,062	0,538	-0,073	0,468	-0,037	0,713
Fibrinojen, g/dL	0,170	0,095	0,170	0,095	0,175	0,084	0,140	0,168
ESH, mm/h	0,281	0,004	0,281	0,004	0,216	0,029	0,232	0,019
CRP, mg/L	0,130	0,194	0,130	0,194	0,118	0,238	0,145	0,145
Lökosit, K/uL	0,048	0,634	0,048	0,634	0,058	0,563	0,065	0,519
Amiloid A, mg/L	0,152	0,205	0,152	0,205	0,146	0,225	0,206	0,084
HDL, mg/dL	-0,629	0,000	-0,629	0,000	-0,614	0,000	-0,668	0,000
LDL, mg/dL	0,530	0,000	0,530	0,000	0,629	0,000	0,368	0,000
TG, mg/dL	0,815	0,000	0,815	0,000	0,635	0,000	0,858	0,000
TK, mg/dL	0,525	0,000	0,525	0,000	0,528	0,000	0,417	0,000

N: toplam sayı, AK: Aterojenik katsayı, CRI I ve II: Castelli risk indeksleri I ve II, PAI: Plazma aterojenik indeksi, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, TK: total kolesterol

Aynı zamanda geleneksel aterojenik lipid profili ile uyumlu olan düşük HDL ve yüksek TG seviyeleri inflamatuvar hastalıklarda görülen karakteristik lipid değişiklikleridir.^{14,18} Literatürde FMF hastalarında lipid seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. 2014 yılında yayınlanan iki çalışmada FMF hastalarında sağlıklı kontrollere göre HDL düzeylerinin anlamlı oranda daha düşük olduğu tespit edilse de diğer küçük örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalarda FMF hastalarını ile sağlıklı kontroller arasında lipid profilleri bakımından fark bulunamamıştır.^{1,19-21} 2022 yılında yayınlanan 164 FMF hastası ve 160 sağlıklı kontrolün dahil edildiği başka bir çalışmada ise TK, TG ve LDL seviyelerinin FMF grubunda anlamlı oranda daha yüksek olduğu tespit edilmiş fakat HDL düzeyleri iki grupta da benzer bulunmuştur.²² Çalışmamızda TK ve LDL düzeylerinin beklenenin aksine sağlıklı grupta FMF grubuna göre istatistiksel olarak anlamda oranda daha yüksek olduğu tespit edilirken, TG ve HDL düzeyleri açısından iki grup arasında fark bulunamadı. Ataksız dönemde olan FMF hastaları subklinik inflamasyon varlığına göre 2 gruba ayrıldığında ise literatürle uyumlu şekilde subklinik inflamasyonu olan grupta HDL seviyelerinin daha düşük olduğu görüldü (p=0,002). Sarı ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada da FMF ile kontrol grubu karşılaştırıldığında lipid düzeylerinin benzer olduğu bulunmuş ve düzenli kolşisin tedavisi alan hastalarda erken ateroskleroz belirteçlerinin bozulmadığı vurgulanmıştır.²⁰ FMF hastalarında iskemik kalp hastalığı (İKH) prevalansının ilk değerlendirildiği çalışmalardan biri olan Langevitz ve ark. yapmış olduğu çalışmada FMF

hastalarındaki İKH prevalansını %15,5 oranı ile beklenenden daha düşük olduğunu tespit edilmiştir.⁹ Daha sonra FMF'li hastalarda İKH riskinin arttığı gösteren, bilinen ilk çalışma 2020 yılında yayınlanmış ve Langevitz'in çalışmasında prevalansın düşük bulunmasının sebebi kolşisin koruyucu rolüne bağlanmıştır.²³



Şekil 1. FMF hastalarında aterojenik indekslerle HDL, LDL, TG, ESH ve TK arasındaki korelasyon analizi

Çalışmamızda da 93 (%92,2) hastada düzenli kolşisin kullanımı mevcuttu; beklenenin aksine lipid seviyelerinin sağlıklı kontrollerde FMF grubuna göre yüksek

bulunmasının nedeni FMF grubunda kullanılan kolşisinin anti aterojenik ve lipid düşürücü etkilerine bağlandı.^{24,25}

Dislipidemi olarak tanımlanan yüksek TG, TK, LDL ve azalmış HDL değerlerinin kardiyovasküler riski tanımlamada yetersiz olduğu düşünölmüş ve klinikte bu riski daha iyi öngörebilmek için lipid profillerinin kullanıldığı yeni indeksler araştırılmaya başlanmıştır. Genel olarak CRI, PAI ve AK'nın ateroskleroz gelişimini öngörmeye lipid parametrelerinden daha güçlü göstergeler olarak kullanılabilecekleri bildirilmiştir.^{26,27} Son zamanda yapılan çalışmalarda romatolojik hastalıklarda da özellikle PAI'nın KVH riskini öngörmeye iyi bir belirteç olabileceği tespit edilmiştir.^{14,28} İçli ve ark. yaptığı bir çalışmada FMF hastalarında PAI değerleri ile prelinik aterosklerozu tanımlamada kullanılan karotis intima media kalınlığı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu saptanmıştır.²⁹ 63 FMF hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada da hem PAI hem de AK, CRI-I ve II düzeylerinin FMF'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve bu indekslerin FMF hastalarında aterosklerotik risk değerlendirmesinde ek göstergeler olarak kullanılabilecekleri belirtilmiştir.³⁰ Çalışmamızda aterojenik indeksler değerlendirildiğinde beklenenin aksine FMF grubunda sağlıklı kontrollere göre CRI-I, CRI-II ve AK değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). PAI düzeyleri bakımından 2 grup arasında anlamlı fark saptanamadı ($p = 0,128$). FMF hastaları sublinik inflamasyon varlığına göre kendi içerisinde iki gruba ayrıldığındaysa literatür ile uyumlu şekilde sublinik inflamasyon olan grupta olmayana göre CRI-I, CRI-II ve AK düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,005$), fakat PAI düzeylerinin iki grupta da yine benzer olduğu göröldü ($p = 0,211$).

FMF hastalarında aterojenik indekslerle lipid profili ve diğer parametreler arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla yapılan korelasyon analizinde PAI, AK, CRI-I ve II düzeyleriyle ESH, trigliserid, LDL ve TK arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda pozitif korelasyon, HDL ile negatif korelasyon olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). İçli ve ark. yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde AIP ile TK, TG ve LDL arasında pozitif, HDL arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir.²⁹

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardı. Çalışmanın retrospektif ve tek merkezli yapılması, FMF hasta sayısının nispeten az olması en önemli sınırlamalardı. Kolşisin kullanmayan hasta sayısının az olmasından dolayı bu gruptaki hastalarla alt grup analizi yapılamadı. Çalışmaya dahil edilen katılımcılarda sigara kullanımı, diyabetes mellitus gibi diğer geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinin dışlanmış olması ve ataksız dönemdeki FMF hastalarının sublinik inflamasyon varlığına göre iki gruba ayrılıp alt grup analizi yapılması çalışmamızın avantajlarındandı.

Literatürde FMF hastalığı ile sublinik ateroskleroz arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda da beklenenin aksine TK, TG, LDL, AK, CRI-I ve II düzeylerinin sağlıklı grupta FMF grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi

ve bu sonuç kolşisinin koruyucu rolüne bağlandı. Özellikle ataksız dönemde sublinik inflamasyonu olan FMF hastalarında ise olmayanlara göre literatürle uyumlu şekilde HDL değerinin düşük, AK, CRI-I ve II düzeylerinin ise yüksek olduğu saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda düzenli kolşisin tedavisi alan FMF hastalarında erken ateroskleroz belirteçlerinin bozulmadığı, ataksız dönemde özellikle sublinik inflamasyonu olan FMF hastalarında ise artmış ateroskleroz riski olduğu göröldü. FMF hastalarında aterosklerotik KVH'nın öngörülmesinde ek belirteçler olarak AK, CRI-I ve II indekslerinin kullanılabileceği tespit edildi.

Etik Standartlara Uygunluk

Bu çalışma Helsinki Deklorasyonu'na uygun olarak yapıldı. Çalışmada yer alan tüm uygulamalar, Sakarya Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından 25.08.2023 tarihinde onaylandı (Etik kurul numarası: E-71522473-050.01.04-275956-265). Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle bilgilendirilmiş onam formu alınmadı.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Yazar Katkısı

Yazarlar bu çalışmaya eşit katkıda bulunmuşlardır.

Teşekkür

Klinik ve akademik bilgilerini bizimle paylaştığı için Prof. Dr. Emel Gönüllü'ye teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Kaynaklar

1. Acay A, Ulu MS, Ahsen A, et al. Atherogenic index as a predictor of atherosclerosis in subjects with familial Mediterranean fever. *Medicina (Kaunas)*. 2014;50(6):329-333. doi:10.1016/j.medici.2014.11.009
2. Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1-11. doi:10.1097/01.md.0000152370.84628.0c.
3. Yilmaz S, Cinar M, Simsek I, Erdem H, Pay S. Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology*. 2015;54(3):564-565. doi:10.1093/rheumatology/keu474
4. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011;117(14):3720-3732. doi:10.1182/blood-2010-07-273417
5. Yildirim K, Uzkeser H, Keles M, et al. Relationship between serum interleukin-1 β levels and acute phase response proteins in patients with familial Mediterranean fever. *Biochem Med*. 2012;22(1):109-113. doi: 10.11613/bm.2012.012
6. Allahverdian S, Pannu PS, Francis GA. Contribution of monocyte-derived macrophages and smooth muscle cells

- to arterial foam cell formation. *Cardiovasc res.* 2012;95(2):165-172. doi: 10.1093/cvr/cvs094
7. Meyer O. Atherosclerosis and connective tissue diseases. *Joint Bone Spine.* 2001;68(6):564-575. doi:10.1016/s1297-319x(01)00330-x
 8. Bilginer Y, Basaran C, Ozaltin F, et al. Long term implications of inflammation in Familial Mediterranean Fever assessed by intima media thickness: a predictor for atherosclerosis?. Paper presented at: Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2006); June 21-24, 2006; Amsterdam, NL.
 9. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J.* 2001;3(1):9-12.
 10. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. "Atherogenic index of plasma"(log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol.* 2010;4(2):89-98. doi:10.1016/j.jacl.2010.02.005
 11. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325-331. doi:10.1136/ard.2009.113696
 12. Bhardwaj S, Bhattacharjee J, Bhatnagar MK, Tyagi S, Delhi N. Atherogenic index of plasma, castelli risk index and atherogenic coefficient-new parameters in assessing cardiovascular risk. *Int J Pharm Biol Sci.* 2013;3(3):359-64.
 13. Sujatha R, Kavitha S. Atherogenic indices in stroke patients: A retrospective study. *Iran J Neurol.* 2017;16(2):78.
 14. Acar O, Sarac GA, Rota DD, Aksoy H. Evaluation of pro-atherogenic lipid profile and high atherogenic indexes in patients with Behçet's disease: A case-control study. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(6):1887-1892. doi:10.1111/jocd.15647
 15. Bayram MT, Çankaya T, Bora E, et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2015;35(8):1393-1398. doi:10.1007/s00296-015-3227-z
 16. Onder EN, Cam FS, Ertan P. Relationship between C-reactive protein/albumin ratio and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever. *Akt Rheumatol.* 2021;46(05):479-484. doi:10.1055/a-1403-2309
 17. Vampertzi O, Papadopoulou-Legbelou K, Triantafyllou A, Douma S, Papadopoulou-Alataki E. Familial Mediterranean fever and atherosclerosis in childhood and adolescence. *Rheumatol Int.* 2020;40(1):1-8. doi:10.1007/s00296-019-04457-8
 18. Aksoy H, Aksoy Sarac G, Dinçer Rota D, Acar O, Nayır T. Do patients with psoriasis are at higher risk for atherogenicity? A case-control study. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(8):3598-3602. doi:10.1111/jocd.14969
 19. Candan Z, Akdoğan A, Karadağ Ö, et al. Serum lipid changes and insulin resistance in familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol.* 2014;1(4):140-143. doi:10.5152/eurjrheumatol.2014.140045
 20. Sari I, Karaoglu O, Can G, et al. Early ultrasonographic markers of atherosclerosis in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2007;26(9):1467-1473. doi:10.1007/s10067-006-0529-2
 21. Peru H, Altun B, Doğan M, Kara F, Elmaci AM, Oran B. The evaluation of carotid intima-media thickness in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2008;27(6):689-694. doi:10.1007/s10067-007-0764-1
 22. Göğebakan H, Kaşalı K. The correlation of plasma atherogenic index and obesity in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2022;41(11):3471-3477. doi:10.1007/s10067-022-06312-x
 23. Gendelman O, Shapira R, Tiosano S, et al. Familial Mediterranean fever is associated with increased risk for ischaemic heart disease and mortality-Perspective derived from a large database. *Int J Clin Pract.* 2020;74(5):e13473. doi:10.1111/ijcp.13473
 24. Stein O, Sanger L, Stein Y. Colchicine-induced inhibition of lipoprotein and protein secretion into the serum and lack of interference with secretion of biliary phospholipids and cholesterol by rat liver in vivo. *J Cell Biol.* 1974;62(1):90-103. doi:10.1083/jcb.62.1.90
 25. Lagrue G, Wegrowski J, Rhabar K, et al. Effect of colchicine on atherosclerosis. I. Clinical and biological studies. *Clin Physiol Biochem.* 1985;3(5):221-225.
 26. Abid H, Abid Z, Abid S. Atherogenic indices in clinical practice and biomedical research: a short review. *Baghdad J Biochem Appl Biol Sci.* 2021;2(02):60-70. doi:10.47419/bjbabs.v2i02.52
 27. Kannel WB. Risk stratification of dyslipidemia: insights from the Framingham Study. *Curr Med Chem Cardiovas Hematol Agents.* 2005;3(3):187-193. doi:10.2174/1568016054368250
 28. Cure E, Icli A, Ugur Uslu A, Aydoğan Baykara R, Sakiz D, Ozucan M. Atherogenic index of plasma may be strong predictor of subclinical atherosclerosis in patients with Behçet disease. *Z Rheumatol.* 2017;76(3):259-66. doi:10.1007/s00393-016-0141-z
 29. Icli A, Cure E, Uslu AU, et al. The relationship between atherogenic index and carotid artery atherosclerosis in familial mediterranean fever: A pilot study. *Angiology.* 2017;68(4):315-321. doi:10.1177/0003319716659220
 30. Çakırca G, Çelik MM. Lipid profile and atherogenic indices and their association with platelet indices in familial Mediterranean fever. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018;46(3):184-190. doi:10.5543/tkda.2018.93762