

Klinik Araştırma

Sistemik AA Amiloidozlu Hastalarda Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı, Benek Takibi Ekokardiyografik Parametreleri ve Yüksek Duyarlıklı C Reaktif Protein Düzeyleri

Uzm.Dr. Nurşen KELEŞ*, Prof.Dr. Mustafa ÇALIŞKAN*, Dr. Ömer ELÇİOĞLU**,
Doç.Dr. Mustafa AKÇAKOYUN***, Dr. Ali BAKAN**, Uzm.Dr. Osman KÖSTEK****,
Dr. Yusuf YILMAZ*, Dr. Kenan DEMİRCİOĞLU*, Prof.Dr. Ali Rıza ODABAŞ**

Öz

Amaç: Sistemik AA amiloidoz birçok kronik iltihabi hastalığın komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Ateroskleroz ile kronik iltihap arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir ancak sistemik AA amiloidozun kardiyovasküler tutulumu şimdiki kadar iyi değerlendirilmemiştir. Azalmış sol ventrikülün iki boyutlu boyuna gerilmesi, artmış yağ kalınlığı ve yüksek duyarlıklı C reaktif protein (CRP) düzeyleri önceki çalışmalarda ateroskleroz ve kardiyovasküler disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur.

Biz bu çalışmada AA amiloidozlu hastalarda kardiyak tutulumu ve ateroskleroz riskini; epikardiyal yağ dokusu kalınlığını, yüksek duyarlıklı CRP (yd-CRP) düzeylerini ve sol ventrikülün iki boyutlu boyuna gerilmesini normal popülasyonla karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 18 sistemik AA amiloidozlu hasta ve bir grup sağlıklı gönüllü bu çalışmaya dahil edildi. Çalışma popülasyonunun epikardiyal yağ dokusu ölçümleri diyastol sonunda, parasternal uzun aks penceresinden yapıldı. İki boyutlu, M-mod ve doku Doppler incelemeleri yapıldı. Benek takibi analizi Echopac yazılımı kullanılarak elde edildi.

Bulgular: AA amiloidozlu hastaların epikardiyal yağ dokuları kontrol grubuna göre anlamlı derecede kalın idi (0,75 cm (0,70-0,80) vs 0,65 cm (0,44-0,70), p=0,001). Kontrol grubu AA amiloidozlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek sol ventrikülün global uzunlamasına gerilme değerlerine (-20,5 (-23,2)-(-17,1) vs -17,1(-19,8)-(-14), p=0,02) ve daha düşük yd-CRP düzeylerine sahip idi (0,28 (0,11-0,34) v.s. 0,68 (0,33-1,45), p=0,006).

Sonuç: AA amiloidozlu hastalar normal popülasyona göre daha kalın epikardiyal yağ dokusu, daha yüksek yd-CRP düzeyleri ve daha düşük sol ventrikülün uzunlamasına gerilme değerlerine sahip idi. Bu sonuçlar artmış ateroskleroz riski ve beklenenden daha sık kardiyak amiloid tutulumu ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: AA amiloidoz, Ateroskleroz, Epikardiyal yağ kalınlığı

Epicardial Fat Thickness and Speckle Tracking Analysis and High Sensitive C Reactive Protein Levels in Patients with Systemic AA Amyloidosis

Abstract

Objective: Systemic AA amyloidosis can occur as a complication of a number of chronic inflammatory disorders.

Two-dimensional longitudinal strain of the left ventricle is highly sensitive in detecting early systolic dysfunction. Recent trials have shown that epicardial fat thickness is related to subclinical atherosclerosis). Large prospective trials have shown that high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is a strong predictor of future cardiovascular events.

In the study we aimed to investigate cardiac involvement and risk of atherosclerosis in patients with AA amyloidosis by comparing to normal population in terms epicardial fat thickness, hs-CRP and two dimensional longitudinal strain of the left ventricle.

Material and Method: 18 consecutive patients with renal AA amyloidosis and a group of healthy volunteers were included in the study. Epicardial fat thickness measurements, speckle tracking analysis of study population were achieved by using echocardiography.

Results: The epicardial fat thicknesses of the patients with AA amyloidosis were significantly larger than that of the control group (0.75cm (0.70-0.80) vs 0.65cm (0,44-0.70), p=0.001).The control group had significantly higher left ventricular global longitudinal strain (-20.5 (-23.2)-(-17.1) vs -17.1 (-19.8)-(-14), p=0.02) and lower hs-CRP values than the patients with AA amyloidosis (0.28 (0.11-0.34) v.s. 0.68 (0.33-1,45), p=0.006).

Conclusion: Larger epicardial fat thickness and lower left ventricular longitudinal strain values with higher hs-CRP levels may be associated with increased risk of atherosclerosis and more common cardiac amyloid involvement than estimated in patients with AA amyloidosis.

Keywords: AA amyloidosis, Atherosclerosis, Epicardial fat thickness

* İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul. ** İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, İstanbul. *** Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul. **** İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

Yazışma Adresi: Nurşen Keleş, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul
drnursekeles@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi: 24.12.2015 Kabul Tarihi: 01.03.2016

Giriş

Sistemik AA amiloidoz; ankilozan spondilit, romatoid artrit, ailevi akdeniz ateşi (AAA), Chron hastalığı, maligniteler, reküran enfeksiyonlar gibi birçok kronik enflamatuvar hastalığın komplikasyonu olarak oluşabilir. Bir akut faz reaktanı olan serum amiloid A'nın (SAA) pretilitik parçalarının ekstrasellüler matrikste amiloid fibrilleri olarak birikmesi, organ hasarına yol açan bir faktördür. AA amiloidoz oluşabilmesi için yüksek konsantrasyonlarda SAA gereklidir. Yetersiz antienflamatuvar ve immünsüprese tedavi altında olanlarda sistemik AA amiloidoz riski daha fazladır.¹

Enflamasyon aynı zamanda aterosklerotik lezyon oluşumuna yol açan majör komponentlerden biridir. Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (yd-CRP) dolaşımında bulunan ve aktif sistemik enflamasyonu gösteren akut faz reaktanıdır, geniş çaplı prospektif çalışmalarda yd-CRP'nin gelecekteki kardiyovasküler olayların erken bir göstericisi olduğu raporlanmıştır.³ Yakın zamanlı çalışmalar epikardiyal yağ dokusunun (EYD) subklinik ateroskleroz ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁴ Sol ventrikülün 2 boyutlu (2D) longitudinal gerimi (strain) sistolik disfonksiyonun erken ortaya çıkarılmasında yüksek sensitiviteye sahiptir.^{5,6}

Primer amiloidozu (AL) olan hastaların %50'ye yakınında kardiyak amiloid birikimi mevcut olup, kötü prognostik etkisi vardır. Diğer taraftan AA tipi amiloidozda da kardiyak tutulum gözükabilir. Amiloidin kardiyak birikimi az rastlanan ve nadiren ölüme yol açan bir durum olarak gösterilmiştir.⁷

AA amiloidozda kardiyak tutulum çeşitli çalışmalarda nabız dalgası ekokardiyografi ve doku Doppler görüntüleme yöntemleri ile araştırılmıştır.⁸ Buna karşın AA amiloidozlu hastalarda yd-CRP, EYD ve sol ventrikülün 2D boyuna gerilme analizini araştırmanın bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır.

Bu çalışmadaki amaç, AA amiloidozlu hastalar ile normal popülasyonu EYD, yd-CRP seviyeleri ve sol ventrikül 2D boyuna gerilmeleri kıyaslayarak, AA amiloi-

dozda kardiyak tutulum ve ateroskleroz riskini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubu

Nefroloji kliniğimize 2013-2015 yılları arasında başvuran ve biyopsi ile kanıtlanmış renal AA amiloidozu olan ardışık 18 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Polikliniklerimize atipik göğüs ağrısı ile başvuran sağlıklı bir grup gönüllü de kontrol grubu olarak alınmıştır. Her katılımcıda diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı öyküsü sorgulanmıştır, hiçbir katılımcıda semptomatik koroner arter hastalığı bulunmamaktadır. Bütün çalışma grubuna non invazif kardiyovasküler stres test (egzersiz EKG testi) uygulanmış olup, normal sınırlarda saptanmıştır. İnme, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, vazoaaktif ilaç kullanımı EKG'de miyokardiyal iskemi ile uyumlu ST segment ya da T dalga değişiklikleri, Q dalgası ve sol dal bloğu dışlama kriterleri olarak alınmış ve uygulanmıştır.

AA amiloidoz tanısı patolojik tanı yöntemleri ile konulmuştur. Bütün hastalardan renal biyopsi alındıktan sonra Kongo kırmızısı ile boyanıp, karanlık odada polarize ışık altında numune incelenmiştir. Sonrasında belirlenen amiloid A'ya karşı spesifik anti-bodiler kullanılarak amiloidoz tanısı immünhistokimyasal olarak konfirme edilmiştir.

Çalışma; Helsinki insan gönüllüleri üzerinde yapılan tıbbi araştırmalarda etik ilkelere göre yürütülmüş olup, tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam ve etik kurul onayı alınmıştır.

Biyokimyasal değerlendirme

Tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden 24 saat alkol tüketimi ve yorucu egzersizden uzak olmuş bir şekilde sabah açlık halinde serum biyokimyasal parametreleri ölçmek amaçlı venöz kan örnekleri alınmıştır. Serum glukoz, üre, kreatinin, protein, albümin, paratiroid hormon, alkalın fosfat ve hemoglobin A1c değerleri ölçüldü. Total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (YYL),

düşük-yoğunluklu lipoprotein (DYL) ve trigliserid değerleri de çalışma dahilinde ölçüldü. Plazma yd-CRP değerleri sensitivitesi yüksek olan sandviç ELISA tekniği kullanılarak ölçüldü.

Ekokardiyografik Değerlendirme

Ekokardiyografik değerlendirme GE Vivid 7 (Horten, Norveç) ekokardiyografi makinesi ile yapılmış olup, M-mod, doku Doppler ve iki boyutlu ekokardiyografik muayeneler yapılmıştır. Diyastolik interventriküler septum (İVS) ve posterior duvar (PD) kalınlıkları parasternal uzun eksen pencere görüntüsünde M-mod tekniği ile ölçüldü.

Sol ventriküler diyastol sonu hacim (SVDSH) ve sol ventriküler sistol sonu hacim (SVSSH) disk summationun biplane metodu (modifiye simpson kuralı) kullanılarak elde edildi ve vücut kitle alanı (VKA) ile endekslendi.⁹

İki boyutlu sol atriyal (SA) maksimum hacim ölçümleri apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleme de ventriküler sistol sonunda (maksimum sol atrium boyutu) kan-doku ayrımı işaretlenerek hesaplandı ve VKA'ya endekslendi. Mitral kapak seviyesinde şekil, karşılıklı iki mitral anulusu birbirine bağlayacak düz bir çizgi şeklinde sonlandırıldı. Sol atriyum boyu olarak; apikal iki ve dört boşluk görüntülerinde ölçülen çaplardan kısa olanı kullanıldı.

Transmitral Doppler görüntüleme kullanılarak, erken diyastolik zirve akım hızı (E), geç diyastolik zirve akım hızı (A) ve E dalgası deselerasyon zamanı ölçüldü. Doku Doppler görüntüleme (DTI) için nabız dalgası modu kullanıldı. Nyquist limit hız aralığı (-15 - -20 cm/s) olarak ayarlandı. Filtre ayarları yüksek frekanstaki sinyalleri dışlayacak şekilde düzenlendi.

Tüm DTI kayıtları normal solunum sırasında, apikal dört boşluk görüntüleme, 5 mm örnek volüm mitral anulusun lateral tarafına yerleştirilerek, ortalama 5-10 kardiyak sıklıta ve tarama hızı 100mm/s olacak şekilde yapıldı. Bölgesel sistolik fonksiyon göstergeleri, miyokardiyal sistolik dalgalanmanın hız-zaman integrali (Sm), erken miyokardiyal (E') ve atriyal (A') zirve hızlar (m/s) ölçüldü. Sm dalgasının bitişinden E' ye kadar olan aralık izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRZ) olarak değerlendirildi. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile E/A, E/E', E'/A' değerleri hesaplandı.

E/A oranının normal değeri 16-20 yaş arası için 1,88±0,45 (0,98-2,78), 20-40 yaş arası için 1,53±0,40 (0,73-

2,33), 40-60 yaş arası için 1,28±0,25 (0,78-1,78) ve 60 yaş üzeri için 0,96±0,18 (0,6-1,32) olarak E'/A' oranı için ise 16-20 yaş arası için 3,1, 20-40 yaş arası için 1,9±0,6 (0,7-3,1) 40-60 yaş arası için 1,5±0,5 (0,5-2,5) ve 60 yaş üzeri için olarak kullanıldı.¹¹ SV diyastolik disfonksiyonu E/E'>8, E/A<1 ve E'/A'<0,8 olarak tanımlandı.¹¹

Bütün diyastolik parametreler ardışık 3 kardiyak döngüdeki değerlerin ortalaması alınarak hesaplandı. Tüm ekokardiyografiler tarafsız bir araştırmacı tarafından uygulandı ve tarafsız iki kardiyolog tarafından kayıtlar analiz edildi.

Epikardiyal yağ dokusu ölçümü

Epikardiyal yağ dokusu diyastol sonunda ekokardiyografik olarak parasternal uzun eksen görüntüsünde sağ atriyum serbest duvarından aortik anulusa dik olacak şekilde 3 kardiyak döngünün ortalama ölçümü olarak alındı.

Benek takibi analizi

Benek takibi analizi Echopac software (GE Healthcare, ver. 112.0.0) kullanılarak uygulandı. İki boyutlu longitudinal gerimi, niceliksel analiz (Q analysis) modeli kullanılarak analiz edildi. Bu teknik sol ventrikülü 17 anatomik segmente ayırarak, segmental veya global miyokardiyal longitudinal deformasyon hakkında değerlendirme yapılmasını sağlar. Operatör diyastol sonunda elde edilen her düzlemde, endokardiyal sınırı belirleyici işaretler yerleştirir sonrasında yazılım otomatik olarak ilgili bölgeyi (region of interest-ROI) endokardan epikarda kadar belirler, burada önemli olan tüm miyokardiyumun ROI içerisinde olması ve epikardiyumun dahil edilmemiş olmasıdır. Görüntü daha sonra izlenerek kontrol edilir ve onaylanır. Aortik kapak kapanma zamanlaması yazılım tarafından strain curves profili kullanılarak otomatik olarak seçilir. Global longitudinal strain segmenter değerlerin ortalaması alınarak elde edilir. Görülemeyen veya kötü tracking kalitesi olan segmentler dışlandırılır. Üçten daha fazla segmentin analiz edilemediği durumlarda longitudinal strainin uygun olmadığına kararı verilir (not feasible-NF).

İstatiksel analiz

İstatiksel analizler SPSS 16 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımının normalliği analitik metot (Shapiro-Wilk test) kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için medyan (25th-75th persentil) değeri olarak, kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzdeler olarak belirtildi. Sürekli değişkenler için grup

karşılaştırmaları Mann-Whitney U test kullanılarak, kategorik değişkenler için ise ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Korelasyon katsayısı ve anlamlılığı Spearman Rank korelasyon testi kullanılarak hesaplandı ve anlamlılık için değer $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışma grubu

Renal AA amiloidozu olan hastalardan 12 tanesinde etyolojide AAA, 3 tanesinde romatoid artirit mevcut olup, 3 hastada amiloidozun etyolojik sebebi bilinmemektedir. Renal AA amiloidozu olan hastaların yaş ortaması 50 (38-50) (7 erkek, 11 kadın), kontrol grubunda ise yaş ortalaması 37 (31-53) (11 erkek, 7 kadın) olup, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,161$). Renal AA amiloidozu olan hasta grubunda önemli derecede yüksek sistolik (120,5 (110-143) mmHg-kontrol grubu 100 (100-120) mmHg ($p=0,016$) ve diyastolik 71 (70-90) mmHg -kontrol grubu 60 (60-70) mmHg, $p=0,001$) kan basıncı değerleri saptandı (Tablo 1).

Amiloidozlu hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) 27,7 (26,1-30,2) vs 23,6 (21,9-29,1), $p=0,308$ ve Bel Çevresinin (BÇ) (97 (85-104) vs 80 (71-100), $p=0,104$) normal popülasyona göre artış eğiliminde olduğu gözlemlendi ama istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 1).

Biyokimyasal değerlendirme

İki çalışma grubu arasında açlık plazma glukoz, hemoglobin A1c, DYL-K, YYL-K, kreatinin ve paratiroid hormon seviyeleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi fakat renal AA amiloidoz grubunda protein (6,7 (5,6-6,8) vs. 7,1 (6,8-7,6); $p=0,02$) ve albümin (3,8 (2,9-4,5) vs 4,3 (4,1-4,7); $p=0,04$) değerleri kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu. Diğer taraftan, yd-CRP değerleri amiloidoz grubunda kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olarak elde edildi (0,68 (0,33-1,45) vs 0,28 (0,11-0,34), $p=0,006$) (Tablo 2), (Şekil 1). Trigliserid ve plazma üre değerleri amiloidoz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek izlendi (215 (132-295) vs 93 (61-126) $p=0,001$) (Tablo 2).

Tablo 1: Demografik değerlendirme

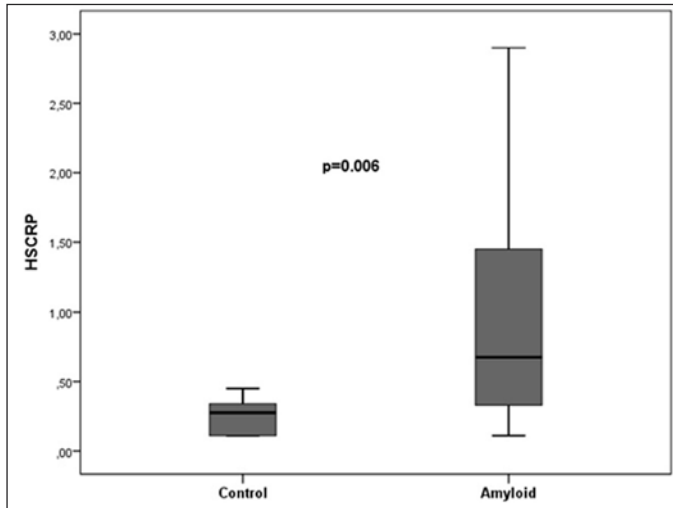
	Kontrol Grup (n=18)	Amiloid Grup (n=18)	P değeri
Yaş, yıl	37 (31-53)	50 (38-58)	0,161
Cinsiyet, K/E	11/7	7/11	0,140
SKB, mmHg*	100 (100-120)	120,5 (110-143)	0,016
DKB, mmHg*	60 (60-70)	71 (70-90)	0,001
VKİ, kg/m ²	23,6 (21,9-29,1)	27,7 (26,1-30,2)	0,308
BÇ, cm	80 (71-100)	97 (85-104)	0,104

Data persantil olarak gösterilmiştir. (25th-75th persentil). Gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U ve Ki-Kare testi ile yapılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi, DKB: Diyastolik kan basıncı, BÇ: Bel çevresi

Tablo 2: Katılımcıların biyokimyasal değerlendirmesi

	Kontrol Grup (n=18)	Amiloid Grup (n=18)	p
AKŞ, mg/dL	93 (86-102)	87 (83-99)	0,322
HbA1c, %	5,5 (5,2-5,6)	5,5 (5,4-5,9)	0,214
yd-CRP	0,28 (0,11-0,34)	0,68 (0,33-1,45)	0,006
DYL-K, mg/dL	118 (99-131)	103 (87-165)	0,691
YYL-K, mg/dL	48 (42-58)	41 (35-58)	0,062
Trigliserid, mg/dL	93 (61-126)	215 (132-295)	0,001
Kreatin, mg/dL	0,9 (0,8-1)	1,15 (0,85-1,48)	0,122
Üre, mg/dL	25 (22-30)	40 (34-56)	0,001
PTH, pg/mL	45,4 (28,9-47,3)	38,1 (31,1-56,8)	0,714
Protein, mg/dL	7,1 (6,8-7,6)	6,7 (5,6-6,9)	0,020
Albümin, mg/dL	4,3 (4,1-4,7)	3,8 (2,9-4,5)	0,041

Data persentil olarak gösterilmiştir (25th-75th persentil). Gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U ve Ki-Kare testi ile yapılmıştır, $P < 0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. AKŞ: Açlık kan şekeri, YYL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, DYL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, yd-CRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein, PTH: Paratiroid hormon



Şekil 1: Yd-CRP değerlerinin AA amiloidozlu hastalar ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Ekokardiyografik değerlendirme

Renal AA amiloidoz grubunda kontrol grubuna göre SVDSH indeks (60,7 (56,6-68,2), -52,1(42,8-65,5), p=0,05) SVSSH indeks (21,9(20,2-23,7)-17,1(13,6-21,9), p=0,008) ve septum kalınlığı (10(9-11)- .69 (64-76), p=0,89) anlamlı olarak artmış görüldü fakat iki grubun ölçüm değerleri de normal sınırlar arasında olarak izlendi.

Sol atriyum maksimum volüm indeksi, posterior duvar kalınlığı ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) (61 (55-68)-69 (64-76), p= 0,89)) iki grup arasında benzer olarak izlendi (Tablo 3).

Standart ve doku Doppler ekokardiyografik inceleme

Doku Doppler görüntüleme ile elde edilen diyastolik fonksiyon parametrelerinden mitral E dalgası, mitral A dalgası, mitral E deselerasyon zamanı, lateral E' ve lateral A', IVRZ ve IVKZ değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık elde edilmedi (Tablo 3) fakat E/A oranları iki grup arasında kıyaslandığında, AA amiloidoz grubunda normal popülasyona göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı (1,04 (0,76-1,33)-1,34 (1,17-1,52), p= 0,025), (Tablo 3). E'/A' oranı da AA amiloidozlu hastalarda normal popülasyona göre istatistiksel anlamlılığa yakın oranda düşük olarak bulundu (1,10 (0,81-1,63) -1,63 (1,29-2,12), p=0,064).

Epikardiyal yağ dokusu ölçümü

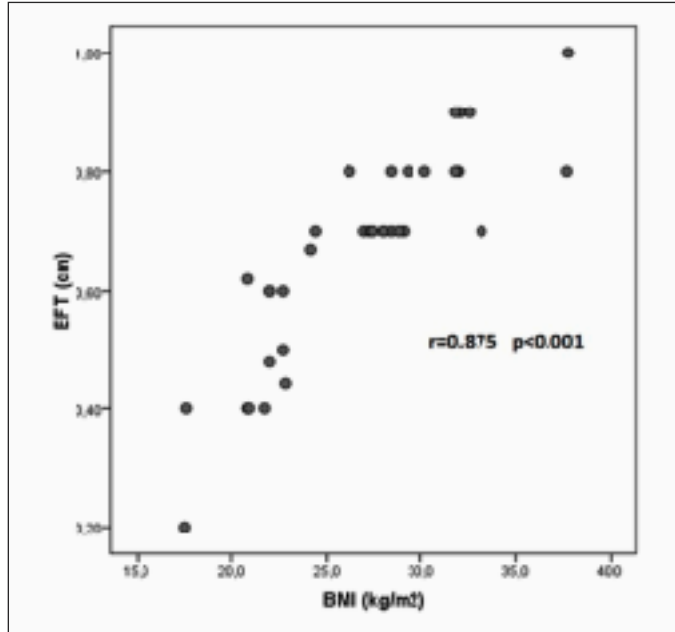
Epikardiyal yağ dokusu değerleri ele alındığında Amiloidoz grubu hastalarında (0,75cm (0,70-0,80) kontrol grubuna (0,65 cm (0,44-0,70)) göre anlamlı bir yük-

Tablo 3: Katılımcıların ekokardiyografik değerlendirmesi

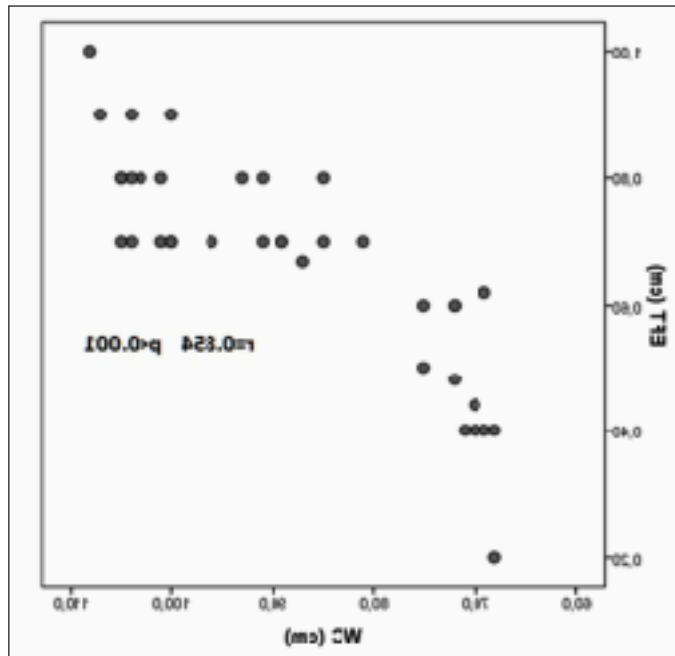
	Kontrol Grup (n=18)	Amiloid Grup (n=18)	p
EYD, cm	0,65 (0,44-0,70)	0,75 (0,70-0,80)	0,001
E, m/s	0,77 (0,64-0,82)	0,70 (0,55-0,80)	0,222
A, m/s	0,60 (0,51-0,68)	0,69 (0,53-0,72)	0,201
E/A	1,34 (1,17-1,52)	1,04 (0,76-1,33)	0,025
DZ, msec	151 (142-192)	192 (152-204)	0,122
IVRZ, msec	111 (104-118)	111 (104-118)	0,681
Sm, m/s	0,08 (0,07-0,10)	0,07 (0,06-0,08)	0,052
E', m/s	0,13 (0,11-0,15)	0,10 (0,08-0,13)	0,141
A', m/s	0,08 (0,07-0,09)	0,09 (0,07-0,12)	0,301
E'/A'	1,63 (1,29-2,12)	1,10 (0,81-1,63)	0,064
E/E'	6,93 (5,91-9,13)	7,63 (6,43-9,63)	0,345
IVRZ', msec	96 (92-107)	96 (67-100)	0,124
SAV max indeks, ml/m ²	25,5 (21-31,25)	29,5 (27,75-31,25)	0,067
SVEDV indeks, ml/m ²	52,1(42,8-65,5)	60,7(56,6-68,2)	0,052
SVESV indeks, ml/m ²	17,1(13,6-21,9)	21,9(20,2-23,7)	0,008
İVS, mm	9 (8-9)	10 (9-11)	0,016
PD, mm	9 (8-9)	10 (8-10)	0,081
EF %	65,5 (63-70)	63,5 (62-66)	0,112
SVL4 BLS	-19,8 (-21,8)-(-17,5))	-17,7 ((-20,7)-(-14,8))	0,072
SVL2 BLS	-21,7 ((-23,8)-(-20,4))	-17,9 ((-20,5)-(-13,9))	0,001
SVL 3BLS	-21,2((-23,4)-(-18,4))	-18,5 ((-20,7)-(-13,7))	0,016
SVLGS	-20,5 ((-23,2)-(-17,1))	-17,1 ((-19,8)-(-14))	0,024

Data persentil olarak gösterilmiştir (25th-75th persentil), Gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U ve Ki-kare testi ile yapılmıştır, P < 0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir, SVL4 BLS: Sol ventrikül 4 boşluk longitudinal gerim, SVL2 BLS: Sol ventrikül 2 boşluk longitudinal gerim, SVL 3BLS: Sol ventrikül 3 boşluk longitudinal gerim, SVLGS: Sol ventrikül global longitudinal gerim

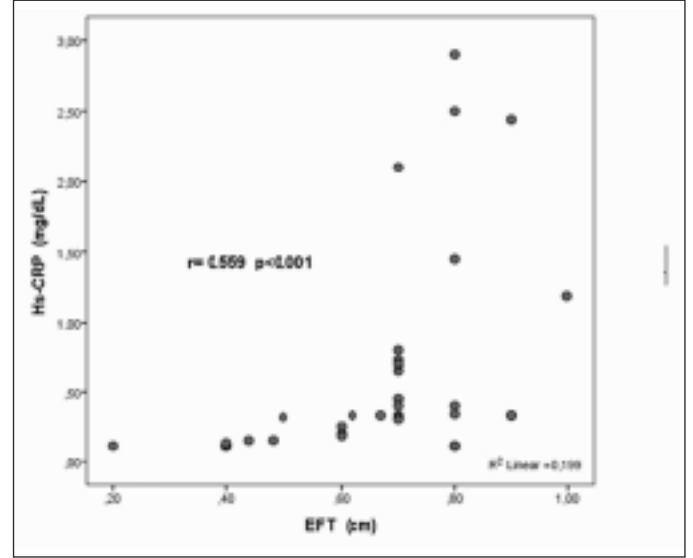
seklik saptandı ($p=0,001$) (Tablo 3), aynı zamanda çalışmaya dahil edilen populasyonun EYD değerleri ile VKİ ($r=0,875$, $p<0,001$) (Şekil 2), BÇ ($r=0,854$, $p<0,001$), (Şekil 3) ve yd-CRP seviyeleri ($p<0,001$, $r=0,559$) (Şekil 4) ile direkt ilişkili olarak gözlemlendi. Bu bulgulara ek olarak EYD ile serum trigliserid seviyeleri arasında pozitif korelasyon izlendi ($r=0,418$, $p=0,019$).



Şekil 2: Epikardiyal yağ dokusu ile vücut kitle indeksi arasındaki korelasyon



Şekil 3: Epikardiyal yağ dokusu ile bel çevresi arasındaki korelasyon



Şekil 4: Epikardiyal yağ dokusu ile yüksek duyarlılık C reaktif protein dokusu arasındaki korelasyon

Benek Takibi Analizi

İki grup arasında sol ventrikülün global ve segmental longitudinal deformasyonu karşılaştırıldığında, kontrol grubunda renal amiloidoz grubuna göre sol ventriküler iki boşluk $(-21,7(-23,8)-(-20,4)-17,7(-20,5)-(-13,9))$, $p=0,001$, üç boşluk $(-21,2(-23,4)-(-18,4) vs -18,5(-20,7)-(-13,7))$, $p=0,01$ ve global longitudinal $(-20,5(-23,2)-(-17,1)) -17,1(-19,8)-(-14)$; $p=0,02$ gerilme değerlerinde anlamlı yükseklik saptandı. Aynı yükseklik kontrol grubunda 4 boşluk boyuna gerilme değerinde de izlendi ancak amiloidoz grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. İnterobserver ve intraobserver global boyuna gerilme değerleri için korelasyon katsayıları sırasıyla $0,85$ (%95 CI, $0,72-0,91$) ve $0,92$ (95% CI, $0,85-0,96$).

Tartışma

Bu çalışmada sistemik AA amiloidozlu hastalarda normal popülasyona göre sol ventriküler gerilme kuvvetlerinde azalma, EYD değerlerinde ve yd-CRP değerlerinde artış olduğu görülmüştür.

Amiloidoz, proteinlerin ekstrasellüler olarak dokularda insolübl fibriller olarak birikmesi durumudur. Renal amiloidoz genellikle sistemik amiloidozlarda ortaya çıkar ve bu hastalardaki morbiditenin temel sebebidir ve tedavisiz kaldığı takdirde amiloid ilişkili renal hastalık genellikle son evre böbrek hastalığına (SEBH, ESRD) ilerler.¹⁷

AA amiloidoz kronik enflamasyon durumlarında olu-

şur. Amiloidojenik protein, karaciğerden akut faz reaktanı olarak üretilen bir apolipoprotein olan serum amiloid A (SAA)'nın N terminal parçasıdır. AA amiloidoz en sık AAA, romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalıkları ve kronik enfeksiyonlarda görülür.¹⁸

Lachmann ve arkadaşları¹⁹ AA amiloidozlu hastalarda kardiyak tutulum açısından araştıran çalışmalarında 224 hastadan sadece 3'ünde amiloid kardiyak hastalık bulgusuna rastlamışlardır. Bu sebeple kardiyak tutulumun AA amiloidozda önemli bir yeri olmadığını öne sürmüşlerdir.

Diğer taraftan Tanaka ve ark.²⁰ çalışmalarında sekonder amiloidozda kardiyak tutulumun daha yaygın olduğunu ve mortalitenin majör belirleyicilerinden birisi olduğunu göstermişlerdir.

Demir ve arkadaşları⁸ AA amiloidozlu hastalarda kardiyak disfonksiyon değerlendirmede doku Doppler görüntüleme nabız dalgası metotlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında AA amiloidozlu hastalarda doku Doppler görüntülemenin kardiyak disfonksiyonun erken belirlenmesinde daha güvenilir bir metot olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada AA amiloidozu olan hastaların %66'sında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olduğunu raporlamışlardır.⁸

Çalışmamızda AA amiloidozlu hastalarda kardiyak değerlendirme açısından doku Doppler ve nabız dalgası metotları ile yaptığımız değerlendirmede amiloidozlu hastalarda E/A oranının normal popülasyona göre anlamlı derecede düşük olduğunu aynı zamanda AA amiloidozlu hastaların %50'sinde (18 hastadan 9'u) E/A oranının >1 olduğunu gözlemledik. Amiloidozlu hastalarda E'/A' oranları da normal popülasyona göre istatistiksel anlamlılığa yakın oranda düşük idi. Amiloidoz hastalarında E/E' oranı normal popülasyona göre yüksek olma eğiliminde idi fakat yapılan subgroup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Amiloidozlu hastaların %56'sında (18 hastanın 10'u) sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu mevcut olup, bu hastaların E/E' oranları >8 olarak ölçüldü.

Doppler ve nabız dalgası metoduna ek olarak, bu çalışmada AA amiloidozlu hastalarda kardiyak disfonksiyonu değerlendirmek amacı ile speckle tracking analizi kullanıldı.

Gerilme ve gerilme oranları (SR) miyokardiyal deformasyonun boyutunu ve oranını yansıtır. Miyokard deformasyonu sistol ve diyastolde oluşan ve enerji tüketen

bir süreçtir. Miyokardiyal deformasyon bozuklukları iskemiyi de içeren birçok patolojik bozuklukta erken evrede ortaya çıkar. Bu nedenle bölgesel miyokard disfonksiyonunu değerlendirmede sensitif bir göstergedir. Gerilme ve gerilme oranları kardiyak fonksiyonu gösteren diğer ölçümlerle de korele olan sensitif ekokardiyoğrafik parametrelerdir ve iskemik sendromlar da dahil miyokardiyal kontraktiledaki normal veya anormal bir değişimi saptamakta kullanılabilirler.²¹

Bellavia ve arkadaşları²² kardiyak tutulumu olmayan AA amiloidozlu hastalarda zirve longitudinal SR ve zirve longitudinal S değerlerinde anlamlı azalma olduğunu raporlamışlardır.

Çalışmamızda Bellavia'nın çalışması ile benzer sonuçlar elde edildi. AA amiloidozu hastalar normal popülasyona göre daha düşük iki boşluk, üç boşluk, dört boşluk ve global sol ventrikülün uzunlamasına gerilme değerlerine sahipti. Dört boşluk uzunlama gerilme değerleri hariç iki grup arasında gerilme değerleri olarak anlamlı farklılık mevcuttu.

Ceylan ve arkadaşları²³ FMF'li hastalarda normal popülasyona göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük uzunlamasına gerilme değerlerine sahip olduklarını göstermişlerdir.

Bu çalışmada da AA amiloidoz için en yaygın etyoloji FMF olup, amiloidoz grubunda Ceylan ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde sol ventrikülün uzunlamasına gerilme değerleri normal popülasyona göre anlamlı derecede düşük saptandı.

AA amiloidozlu hastalardaki miyokardiyal deformasyonun boyutundaki farklılığın amiloid proteinin ekstrasellüler alanda birikiminin olduğu düşünülebilir. Diğer taraftan sol ventrikülün uzunlamasına gerilme değerlerindeki düşüşü amiloid protein birikiminin tetiklemiş olduğu fibrozisten kaynaklandığı düşünülebilir.²⁴

Son olarak, AA amiloidozla ilgili olan speckle tracking değişimi bozulmuş mikrovasküler koroner akım ile ilgili olabilir. Bu birçok değişik mekanizma ile olabilir: Yapısal (damar duvarında amiloid birikimi duvarda kalınlaşmaya ve lümeninde daralmaya sebep olur), damar dışı (damar etrafında ve dokular arası boşlukta biriken amiloidin mikrovasküleriteye dışarıdan bası yapması) ve fonksiyonel (otonomik ve endotelial disfonksiyon).²⁵

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile EYD arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.²⁶ Bu

çalışmada AA amiloidozlu hastalarda normal popülasyona göre artmış EYD değerleri bulunmuştur.

Lipid profil bozuklukları ateroskleroz için geleneksel risk faktörlerindedir.^{27,28,29} Çalışmamızdaki hastaların serum trigilserid değerleri anlamlı derecede yüksek saptandı. AA amiloidozlu hastaların lipid profilindeki bu bozukluk artmış EYD değerlerinden sorumlu sebeplerden biri olarak düşünülebilir.

Önceki çalışmalarda EYD ile abdominal yağ dokusu arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmişti.²⁶ Bu çalışmada da çalışma popülasyonunun EYD değerleri ile VKİ ve BÇ arasında ciddi bir ilişki gözlenmiştir (Şekil 2-3).

Aterosklerozun süregelen bir enflamatuvar yanıt içerdiği bilinmektedir. Çalışmalarda enflamasyonun aterosklerozun başlangıç, ilerleme ve sonuç olarak trombotik komplikasyonlarından enflamasyonun sorumlu olduğu gösterilmiştir.³⁰

Yüksek duyarlıklı C reaktif protein enflamasyon için sistemik bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Yakın zamanlı prospektif çalışmalarda aterosklerozun patogenezinde kronik düşük derecede enflamasyonun olduğu ve yd-CRP seviyesindeki artışın koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{31,32} Bu çalışmada AA amiloidozlu hasta grubunda yd-CRP seviyelerinin normal popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiş olup, AA amiloidozlu hastalarda ateroskleroz riskindeki artışla ilişkili olduğu düşünülebilir.

Aktif endokrin ve parakrin organ olan adipoz dokunun ateroskleroz gelişimde etkisinin olduğu düşünülebilir. Epikardiyal yağ dokusu visfatin, plasminogen aktivator inhibitor-1, monocyte chemoattractant protein-1 ve C reaktif protein gibi proenflamatuvar ve proaterojenik adipokinlerle ilişkilidir.³³ Bu çalışmada visfatin, plasminogen activator inhibitor-1, monocyte chemoattractant protein-1 değerleri ölçülmemiştir fakat ölçülen yd-CRP değerleri ile EYD arasında iki grupta anlamlı ilişki

saptanmıştır. Bu sebeple AA amiloidozlu hastalardaki artmış EYD değerlerinin bu hastalardaki yüksek yd-CRP seviyelerinden sorumlu bir faktör olduğu düşünülebilir.

AA amiloidozlu hasta grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri normal aralıkta olmakla beraber normal popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olarak gözlemlendi. Bu hastalardaki renal parenkimal hastalığın buna yol açabileceği düşünülebilir. İki grupta da kan basıncı değerleri normal aralıkta olduğu için bu fark ateroskleroz için bir risk faktörü olarak kabul edilmedi.

Çalışma kısıtlamaları

Genel anlamda kronik enflamatuvar hastalıklardaki yaygın ve iyi araştırılmış durumların yeni antienflamatuvar tedavilerden dramatik bir şekilde yarar görenler son yıllarda sekonder amiloidoz görülme sıklığında azalmaya sebep olmuştur. Bu nedenle renal AA amiloidozlu hasta sayımız 18 ile kısıtlı kalmıştır. AA amiloidozlu hastalarda kardiyak tutulumu göstermek amacıyla teknik ve etik sebeplerden dolayı kardiyak biyopsi yapılamamıştır. Bu çalışma bir gözlemsel ve kesitsel tek merkez çalışması olduğu ve dolayısıyla her iki grup için de takip verileri bulunmadığı için çalışmanın sonuçları bu tür analizlere özgü tüm sınırlılıkları taşımaktadır.

Sonuç

Çalışmamızda AA amiloidozlu hastalarda normal popülasyona göre daha kalın epikardiyal yağ dokusu ve daha düşük sol ventriküler uzunlamasına gerilme değerleri saptandı. Bu sonuçlar artmış ateroskleroz riski ve beklenenden daha sık kardiyak amiloid tutulumuyla ilişkili olabilir.

Sonuç olarak bizim düşüncemiz AAA, romatoid artrit gibi bazı romatolojik hastalıklarda kontrolsüz enflamatuvar sürecin baskılanmasıyla amiloidoz, buna bağlı kardiyak tutulum ve ateroskleroz riskindeki artışın engellenebileceğidir.

Kaynaklar

- Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011;29:1924-33.
- Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Current opinion in hematology* 2007;55-61.
- Yu H, Rifai N. High-sensitivity. C-reactive protein and atherosclerosis: from theory to therapy. *Clinical Biochemistry* 2000;33(8):601-10
- Iacobellis G, Pellicelli AM, Sharma AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Relation of subepicardial adipose tissue to carotid intima-media thickness in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol* 2007;99:1470-2.
- Gorcsan J III, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1401-13.
- Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler

- and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 2007;116:2597-609.
7. Browning MJ, Banks RA, Tribe CR, et al. Ten years experience of an amyloid clinic-a clinicopathological survey. *Q J Med* 1985;54:213-27.
 8. Demir M, Paydaş S, Caylı M, Akpınar O, Balal M, Acartürk E. Tissue Doppler is a more reliable method in early detection of cardiac dysfunction in patients with AA amyloidosis. *Renal failure* 2005;27(4):415-20.
 9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 1440-63.
 10. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
 11. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-93.
 12. Sade LE, Eroglu S, Bozbas H, et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 2009;204:580-5.
 13. Nelson MR, Mookadam F, Thota V, et al. Epicardial Fat: An Additional Measurement for Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Stratification? *J Am Echocardiogr* 2011;24:339-45.
 14. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: Fundamentals and clinical applications. *J Am Echocardiogr* 2010;23:4:351-69.
 15. G. C. Nesbitt, S. Mankad, and J. K. Oh. Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imag* 2009;25:1:9-22.
 16. Buccheri S, Monte I, Mangiafico S, Bottari V, Leggio S, Tamburino C. Feasibility, Reproducibility, and Agreement between Different Speckle Tracking Echocardiographic Techniques for the Assessment of Longitudinal Deformation. *BioMed Research International* 2013 Article ID:297895.
 17. Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid: Toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the Int Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2005;12:1-4.
 18. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997;337:898-909
 19. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361-71.
 20. Tanaka F, Migita K, Honda S, et al. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:343-6.
 21. Brian D. Hoit, MD, FAHA, FASE. *Circulation, Advances in Cardiovascular Imaging Strain and Strain Rate Echocardiography and Coronary Artery Disease. Cardiovascular Imaging* 2011;4:179-90.
 22. Bellavia D, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, et al. Independent predictors of survival in primary systemic (AI) amyloidosis, including cardiac biomarkers and left ventricular strain imaging: an observational cohort study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:643-52.
 23. Ceylan Ö, Özgür S, Örün UA, et al. Assessment of left ventricular functions with tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography in patients with familial Mediterranean fever. *Anatol J Cardiol* 2015;15:663-8
 24. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014;113-22.
 25. Dorbala S, Vangala D, Bruyere J Jr, et al. Coronary microvascular dysfunction is related to abnormalities in myocardial structure and function in cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2014;2:358-67.
 26. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5163-8.
 27. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717-31.
 28. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143.
 29. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med* 2009;169:572.
 30. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
 31. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
 32. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763-71.
 33. Malavazos AE, Ermetici F, Cereda E, et al. Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:523-30.