

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ  
HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER  
OTONOM DİSFONKSİYON VARLIĞININ  
ARAŞTIRILMASI**

**Uzm. Dr. Murat ŞAHİN**

**ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2013**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ BİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ  
HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER  
OTONOM DİSFONKSİYON VARLIĞININ  
ARAŞTIRILMASI**

**ÇOCUK KARDİYOLOJİSİ  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. Murat ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Mustafa KIR**

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman sevgi, anlayış ve mesleki tecrübelerini bizlerden esirgemeyen, çok sevdiğim ve sonsuz saydığım değerli tez hocam Doç. Dr. Mustafa Kır'a;

Yan dal asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen ve yetişmemizde emekleri olan hocalarımız Prof. Dr. Gül Sağın Saylam ve Prof. Dr. Nurettin Ünal'a;

Bu yoğun ve zorlu süreçte sevgi, hoşgörü, anlayış ve dostluklarıyla hayatımı kolaylaştıran çok değerli yan dal asistanı arkadaşlarım Uzm. Dr. Nuh Yılmaz, Uzm. Dr. Özgür Kızılca ve Uzm. Dr. Tülay Demircan'a;

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde bilimsel destek ve katkılarını benden esirgemeyen Çocuk Romatoloji Bilim dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Erbil Ünsal ve Doç. Dr. Balahan Bora Makay'a;

Çok yoğun çalışma temposu içinde olmalarına rağmen bana zaman ayıran ve tezimin istatistiksel analizini gerçekleştiren Prof. Dr. Pembe Keskinoglu ve fraktal boyut analizini gerçekleştiren Biyomühendislik Araştırma Görevlisi Mesut Yücel'e;

Tez çalışmamdaki egzersiz testini gerçekleştiren, sempatikliği ve sıcakkanlılığını hastalarımızdan esirgemeyen, çok değerli çalışma arkadaşımız sağlık teknisyeni Meral Yeşilkaya'ya;

Ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hale Ören şahsında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD değerli hocalarımıza;

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

**Uzm. Dr. Murat ŞAHİN**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı

Yan Dal Uzmanlık Asistanı

<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>III</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>IV</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>V</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>VII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi .....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Etyopatogenez.....	2
2.1.3. Klinik Bulgular .....	2
2.1.4. Tanı: .....	4
2.1.5. Tedavi.....	4
2.2. Ailesel Akdeniz Ateşinde Kardiyovasküler Etkilenme .....	6
2.2.1. Ailesel Akdeniz Ateşinde Kardiyak Otonom Sistem Etkilenimi .....	6
2.2.2. Kardiyak Otonomisite Etkilenmesi Olası Mekanizmaları.....	7
2.2.2.1. Hastalığa ilişkin faktörler.....	7
2.2.2.1.1. Anormal Katekolamin Metabolizması.....	7
2.2.2.1.2. Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Aksın Etkilenmesi .....	10
2.2.2.1.3. Baroreseptör refleks mekanizmaları bozulması .....	10
2.2.2.1.4. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı.....	12
2.2.2.2. Kolşisine bağlı etkiler .....	13
2.3. Kardiyak Otonomisite Etkilenimi Ölçüm Teknikleri .....	14
2.3.1. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümü .....	15
2.3.1.1. Kalp Hızı Değişkenliğinin Fizyolojisi.....	16
2.3.1.2. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçüm Parametreleri .....	17
2.3.1.3. Kalp Hızı Değişkenliği ölçümünde Holter-EKG kaydı özellikleri .....	20
2.3.1.4. Kalp Hızı Değişkenliği parametrelerinin değerlendirilmesi: .....	21
2.3.1.5. Kalp Hızı Değişkenliği ve QTd ölçümü .....	22
2.3.2. Kalp Hızı Toparlanma İndeksi Ölçümü .....	22
2.3.3. Tilt Table Testi.....	24
2.3.3.1. Tilt-Table testinin uygulanması .....	25
2.3.3.2. Tilt testi uygulaması ile ilgili özelliklerin sonuçlara etkisi.....	26

2.3.3.3. Tilt Table Test Özgüllüğü / Duyarlılığı.....	26
2.3.3.4. Tilt-Table testini yorumlamada karışabilecek durumlar .....	27
2.4. Kardiyak distonmi bulguları saptanan hastalara öneriler.....	28
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>29</b>
3.1. Amaç .....	29
3.2. Yöntem.....	29
3.2.1. Araştırmanın tipi: .....	29
3.2.2. Araştırmanın evren ve örneği .....	29
3.2.3. Araştırmaya dahil olma ve olmama kriterleri.....	29
3.2.4. Çalışmada uygulanan klinik işlemler: .....	29
3.2.5. Araştırmanın değişkenleri .....	30
3.3. Analiz ve Değerlendirme .....	35
3.3.1. Tanımlayıcı analizler.....	35
3.3.2. Analitik değerlendirmeler.....	35
3.3.3. Fraktal boyut analizi.....	35
3.3.3.1. Fraktal boyut analizi için verilerin hazırlanması.....	36
3.3.3.2. Verilerin fraktal boyut analizi .....	36
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>49</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>57</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>58</b>

<b>Tablo 2.1.</b> Tel Hashomer Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri .....	5
<b>Tablo 2.2.</b> Yalçinkaya Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri.....	5
<b>Tablo 2.3.</b> Frekans bağımlı KHD parametreleri.....	19
<b>Tablo 3.1.</b> Ailesel Akdeniz Ateşi hastalık ciddiyet Pras skorlaması.....	30
<b>Tablo 3.2.</b> Çocuklar için uyarlanmış Modifiye Bruce Protokolü .....	32
<b>Tablo 3.3.</b> Zaman bağımlı KHD ölçüm parametreleri.....	34
<b>Tablo 4.1.</b> Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri .....	37
<b>Tablo 4.2.</b> Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının klinik özellikleri .....	38
<b>Tablo 4.3.</b> Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının genetik mutasyon analiz sonuçları .....	39
<b>Tablo 4.4.</b> Treadmill egzersiz testi sonuçları .....	40
<b>Tablo 4.5.</b> AAA hasta klinik özellikleri ile KHT ve kronotropik yanıt korelasyon analizi.....	41
<b>Tablo 4.6.</b> AAA hastalarında KHT ve kronotropik yanıt korelasyonu.....	41
<b>Tablo 4.7.</b> Kalp Hızı Değişkenlik (KHD) parametreleri .....	42
<b>Tablo 4.8.</b> Holter monitorizasyonunda gruplara göre aritmi saptanması .....	42
<b>Tablo 4.9.</b> AAA hasta klinik özellikleriyle KHD parametreleri korelasyon analizi .....	43
<b>Tablo 4.10.</b> Tilt table testi sonuçları kıyaslaması.....	44
<b>Tablo 4.11.</b> Vazovagal reaksiyon ve AAA hasta klinik özellikleri karşılaştırması .....	44
<b>Tablo 4.12.</b> Tilt testi boyunca ‘fraktal boyut’ analizi .....	45
<b>Tablo 4.13.</b> Çalışma ve Kontrol Grubunun Transtorasik Ekokardiyografi Sonuçları.....	47
<b>Tablo 4.14.</b> Epikardiyal yağ dokusu ve AAA hasta klinik özellikleri korelasyonu .....	47
<b>Tablo 4.15.</b> Epikardiyal yağ dokusu ve kalp hızı toparlanma indeksleri korelasyon analizi.....	48
<b>Tablo 4.16.</b> Epikardiyal yağ dokusu ve KHD parametreleri arasında korelasyon analizi.....	48
<b>Tablo 5.1.</b> AAA hastalarında kardiyovasküler otonom etkilenmeye dair çalışmalar.....	49

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AAA:</b>	Ailevi Akdeniz Ateşi
<b>MEFV:</b>	Mediterranean Fever
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>CRP:</b>	C-reaktif protein
<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	Tümör Nekrozis Faktör- alfa
<b>QTd:</b>	QT dispersiyonu
<b>Ach:</b>	Asetil Colin
<b>PACAP:</b>	Pituiter Adenilat Siklazı Aktive edici Peptid
<b>HPA:</b>	Hipotalmo-pitüiter-adrenal
<b>PAC1:</b>	Pituiter Adenilat Siklaz-1
<b>POMC:</b>	Propiomelanokortin
<b>ACTH:</b>	Adrenokortikotropik hormon
<b>CVLM:</b>	Kaudal ventrolateral medulla
<b>GABA:</b>	Gama amino bütirik asit
<b>MCP:</b>	Monosit kemoatraktan protein
<b>BNP:</b>	Brain natriuretic peptide
<b>BMP:</b>	Bone-morphogenetic-protein
<b>FABP:</b>	Fatty-acide-binding-protein
<b>KHD:</b>	Kalp hızı değişkenliği
<b>KHT:</b>	Kalp hızı toparlanma
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyogram
<b>TTE:</b>	Transtorasik ekokardiyografi
<b>BMI:</b>	Body Mass Index
<b>EUAB:</b>	Egzersizle uyarılabilen bacak ağrısı
<b>LVEDd:</b>	Left ventricular end diastolic dimension
<b>EF:</b>	Ejeksiyon fraksiyonu
<b>KTA:</b>	Kalp Tepe Atımı
<b>TA:</b>	Tansiyon arteryal

## ÖZET

### Çocukluk Çağı Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Kardiyovasküler Otonom Disfonksiyonu Varlığının Araştırılması

**Giriş:** Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) rekürren ateş atakları ve seröz zarların inflamasyonu (peritonit, plevrit, perikardit, artrit gibi) ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan otoinflamatuvar bir hastalıktır. Kardiyovasküler tutulum, AAA hastalarında önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Erişkin dönem AAA hastalarında, kardiyovasküler otonom fonksiyonların etkilenmesine dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada farklı otonom testler kullanılarak, çocukluk çağı AAA hastalarında kardiyak otonom fonksiyonların değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya amiloidoz geliştirmemiş AAA tanısı ile izlenen 6-17 yaş arasındaki 35 hasta alındı. Hastalarla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 35 sağlıklı çocuk, kontrol grubu olarak kabul edildi. Tüm çalışma grubuna; elektrokardiyografi, ekokardiyografi, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümü, egzersiz sonrası ilk 5 dakika boyunca kalp hızı toparlanma (HRR1-5) indeksi ölçümü, 24 saatlik Holter EKG ile kalp hızı değişkenliği (HRV) parametreleri (SDNN, SDNNi, SDANN, RMSSD, mean RR) ölçümü, QTc / QTd analizi ve Tilt-table testi yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların (18 erkek, 17 kız) yaş ortalaması;  $11.6 \pm 3.5$  yıl idi. Tilt-testi süresince ölçülen diyastolik tansiyon değerleri fraktal boyut analizinde, kontrole göre anlamlı düşüklük saptandı (p: 0.01). Kalp hızı değişkenliği parametrelerinden mean RR değerinin kontrole göre anlamlı olarak azalmış olduğu bulundu (p: 0.02). Hastalık atak sayısı arttıkça, RMSSD değerinde azalma (r:-0.342, p:0.04) ve QTC' de uzama (r:0.360, p:0.03) saptandı. Kalp hızı toparlanma ölçümleri ile hastalık süresi, atak sayısı ve hastalık ciddiyeti ve kolşisin dozu arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. Hastalık atak sayısı ve ciddiyeti arttıkça egzersiz testine kronotropik yanıtta anlamlı azalma olduğu bulundu. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arttıkça, egzersiz sonrası kalp hızı toparlanma indekslerinin ve kalp hızı değişkenlik parametrelerinden RMSSD'de anlamlı azalmanın olduğu saptandı. Hastalık süresi, ciddiyeti ve kolşisin tedavisi ile vazovagal reaksiyon arasında korelasyon yoktu, ancak egzersizle uyarılabilen bacak ağrısı olan hastalarda daha çok vazovagal reaksiyon geliştiği görüldü (p:0.01).



**Sonuç:** Çocukluk çağı AAA hastalarında, yapılan bazı otonom testler sonucunda kardiyak otonom etkilenmenin başladığı saptandı. Kardiyovasküler otonom disfonksiyon varlığını; hastalık süresi, ciddiyeti, atak sıklığı ve kolşisin kullanımını gibi bazı faktörlerle ilişkili olduğu bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Kardiyovasküler otonom disfonksiyon, Ailevi Akdeniz Ateşi, çocukluk çağı

## SUMMARY

### **Evaluation of cardiovascular autonomic dysfunction in children with familial Mediterranean fever**

**Background:** Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive autoinflammatory disease, which is characterized by recurrent fever and serositis. Cardiovascular involvement is one of the important reasons of mortality and morbidity in FMF. There are studies showing the impairment of cardiovascular autonomic functions in adult FMF patients in the literature. This study aimed to evaluate the cardiac autonomic functions in children with FMF by using different autonomic tests.

**Patients and methods:** Thirty-five FMF patients without amyloidosis aged between 6-17 were enrolled in the study. Thirty-five age- and sex-matched healthy children constituted the control group. Electrocardiography, echocardiography, epicardial fat tissue thickness, heart rate recovery (HRR1-5) index during the first five minutes after the cessation of exercise stress testing, heart rate variability parameters (SDNN, SDNNi, SDANN, RMSSD, mean RR) measured by 24-hour Holter EKG, QTc / QTd analysis and Tilt-table test were assessed.

**Results:** The mean age of FMF patients (18 male, 17 female) was  $11.6 \pm 3.5$  years. Fractal dimension analysis showed that diastolic tension parameters were significantly lower in patients than healthy controls ( $p: 0.01$ ). One of the heart rate variability parameters, mean RR was significantly lower in patients with FMF than controls ( $p: 0.02$ ). There was a significant negative correlation between number of FMF attacks and RMSSD value ( $r: -0.342$ ,  $p: 0.04$ ). Besides, there was a significant positive correlation between number of FMF attacks and QTC extension ( $r: 0.360$ ,  $p: 0.03$ ). Heart rate recovery parameters were negatively correlated with number of attacks, disease severity score, dose of colchicine, and cumulative colchicine dose. Chronotropic responses to exercise test were positively correlated with number of attacks and disease severity score. A significant negative correlation was detected between epicardial fat tissue thickness and both post-exercise heart rate recovery indexes and RMSSD. There was not a significant correlation between the vasovagal reaction and disease duration, disease severity score, and colchicine treatment. However, FMF patients with exertional leg pain had significantly higher vasovagal reaction rates than the patients without ( $p: 0.01$ ).

**Conclusion:** The results of this study suggested that subclinical autonomic function impairment was started even in childhood in FMF patients. The existence of cardiovascular autonomic dysfunction was shown to be related to some factors such as, disease duration, disease severity, number of attacks and colchicine use.

**Key words:** Cardiovascular autonomic dysfunction, Familial Mediterranean fever, childhood

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığı, tekrarlayıcı, otosomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalıktır (1). Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplar'dan oluşan ülkemizde içinde bulunduğu akdeniz ülkerinde daha sıklıkla görülmektedir. Klinik olarak tekrarlayıcı, ateşle birlikte karın, eklem ve göğüs ağrısından oluşan 24-72 saatte sonlanan ataklarla karakterizedir. Kolşisin tedavisi ile hastaların atak sıklığı ve süreleri azaltılabilmekte, aynı zamanda bu hastalarda önemli bir sorun olan renal amiloidoza gidişi engellenebilmektedir.

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında kardiyovasküler sistem tutulumu açısından bakıldığında, ileti bozuklukları, ritim anomalileri, perikardit ve perikardiyal efüzyon gelişebileceği bilinmektedir. Aynı zamanda AAA hastalarında; ateroskleroz ile ilişkisi, karotis intima kalınlığını artırdığı ve sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bildirilmiştir.

Birçok romatolojik hastalıkta (Romatoid Artrit, Juvenil Romatoid Artrit, Sistemik Sklerozis, Sjogren Sendromu, Polimyaljia Romatika) otonom sinir sisteminin tutulduğu gösterilmiştir. Yakın dönemde erişkin AAA hastalarında yapılan çalışmalarda kardiyak otonom sistem etkilenimi olduğu saptanmıştır.

Kardiyak otonom sinir sistemi, kardiyak aktivitenin düzenlenmesinde ve normal kardiyak elektrofizyolojinin modülasyonunda önemli rol oynar. Kardiyak otonom sistemdeki bozulmanın hayatı tehdit edici ventriküler aritmiler ve ani ölümle ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda günlük aktiviteler sırasında, sempatik ve parasempatik aktivitenin etkilenmesine bağlı olarak bazı disotonomi semptomları görülebilmektedir.

Kardiyak otonom sistemdeki bozulmayı göstermek için vagal menevralardan oluşan birçok otonom test kullanılmıştır. Ancak bu testlerin çoğunluğunun çocuklarda uygulanımın zor olması ve objektif değerlendirme net yapılamayacağı için daha spesifik, uygulaması kolay ve objektif testler geliştirilmiştir. Günümüzde geliştirilen yeni testlerin ışığında, aşikar olmayan disotonomi bulguları olan hastalarda bile kardiyak otonom etkilenimi gösterilmeye çalışılmaktadır. Bu testlerin arasında; kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleri ölçümü, kalp hızı toparlanma (KHT) indeksi ölçümü, Tilt-table testi, QT dispersiyonu sayılabilir.

Erişkin AAA hastalarında görüldüğü saptanan bu değişikliklerin çocukluk çağındaki AAA hastalarında varlığını araştırmak ve bu etkilenimi ortaya çıkaran farklı otonom testlerin değerlendirmek açısından bu çalışma planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi

#### 2.1.1. Tanım

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), ateş ve seröz zarların iltihabı ile karakterize tekrarlayan ataklarla seyreden ve ikincil amiloidoz ile komplike olabilen, otozomal resesif kalıtılan, herediter periyodik ateş sendromlarından en sık görülenidir (1). İltihaplı atakların ortaya çıkmasına yol açan bilinen bir patojen yada otoantikor veya antijene özgü T-hücre olmadığı için otoinflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (2).

Ailesel Akdeniz ateşi, özellikle Doğu Akdeniz havzasında yaşayan halklarda artmış sıklıkta görülmektedir. AAA en sık Yahudi'ler, Ermeni'ler, Arap'lar ve Türk'ler de görülen genetik bir hastalıktır (3). Hastalığın ülkemizde sıklığı, 1: 1000 olarak bildirilmiştir (4). Akriba evliliğinin daha fazla olduğu bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riski de artmaktadır (3).

#### 2.1.2. Etiyopatogenez

Ailesel Akdeniz ateşine yol açan gen (MEFV geni) 16. Kromozomun kısa kolunda yer almaktadır (5). Ailesel Akdeniz ateşi kliniği gösteren hastaların beşte birinde ya tek mutasyon saptanmakta (taşıyıcı), ya da bilinen mutasyonların hiçbiri gösterilememektedir. Bu nedenle gen analizinin tanı koymadaki yeri sınırlıdır. En sık görülen 5 mutasyondan 4'ü Ekson 10 ' da (M694V, V726A, M694I, M680I), bir tanesi de (E148Q) Ekson 10'da yer almaktadır (5). Homozigot M694V mutasyonunun daha ağır klinik seyir ve amiloidoz gelişimi ile ilişkisi tartışılmaktadır (1, 3, 5).

Bu genin kodladığı 781 aminoasitlik proteine 'pirin/marenostin' ismi verilmiştir. Bu proteinin lökositler üzerinde otoregülatuar bir rol oynadığı düşünülmektedir. IL-1 gibi inflamasyonda önemli rol oynayan bazı sitokinlerin salınımı ile ilişkisi gösterilmiştir (2).

#### 2.1.3 Klinik Bulgular

Ailesel Akdeniz ateş tanılı hastaların %90'ın da klinik bulgular çocukluk çağında ya da ergenlik döneminde ortaya çıkar. İlk AAA atağı ise %75 hastada yaşamın ilk 10 yılı içerisinde görülür (3).

Hastalığın klasik klinik tablosunu yineleyen ateş ve poliserözit atakları oluşturur. Atığın süresi çoğunlukla 2-4 gün arasında değişmesine karşın daha uzun ya da daha kısa süren nöbet şekilleri de olabilir. Ataklar genelde herhangi bir ön bulgu vermeksizin aniden ortaya çıkar ve daha sonra kendiliğinden kaybolur. Ataklar en sık; ateş, karın ağrısı ve/veya eklem bulgularının bir arada olduğu klinik bulgular şeklindedir (3).

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığının en sık görülen klinik bulgusu ateştir. Yalnız ateş ile seyreden nadir ataklar olabilmesine karşın çoğunlukla diğer klinik bulgularla birlikte görülmektedir. Ateş, atak boyunca yüksek kalabilir veya eklem ataklarında sistemik ateş hiç olmayabilir (3, 4).

Ateşten sonra en sık görülen klinik bulgu, karın ağrısıdır ve hastaların ortalama %95'in de görülmektedir (3). Karın ağrısına yol açan, peritonda oluşan aseptik serözittir. Karın ağrısına çoğunlukla bulantı, kusma eşlik eder.

Ailesel Akdeniz ateşi hastalığında en sık görülen 3. klinik bulgu (%60-70), eklem ağrısıdır. Eklem tutulumu %70 olguda artrit, %30 olguda artralji şeklinde görülür. Artrit çoğunlukla alt ekstremiteye yerleşen, sekel bırakmayan, gezici olmayan, erozyona yol açmayan akut bir monoartritir. Çok nadiren oligo veya poliartiküler tipte eklem tutulumu da olabilmektedir. En çok ayak bileği ve dizler etkilenir. Genellikle birkaç gün veya 1-2 hafta içinde kendiliğinden kaybolur (3,4).

Göğüs ağrısı, AAA'da plörite veya perikardite bağlı olarak ortaya çıkar. Oluşan ağrı genelde tek taraflıdır. Atak sırasında çekilen grafide plevral sıvı saptanabilir. Bu sıvı genelde atak geçtikten sonra kaybolur, bu tanıyı destekleyici bir bulgudur. Plörit ve perikardit sekel bırakmaz (3,6).

Hastaların yaklaşık %20-25'in de cilt bulgularına rastlanır. En sık görülen cilt bulgusu, 'erizipel benzeri eritem'dir. Çoğunlukla ayak sırtında, malleollar üzerinde ve tibia ön yüzünde ortaya çıkan kızarıklık, sıcak, şiş ve ağrılı bir lezyondur. Döküntü sıklıkla, ayak bileği artritine eşlik eder. Nadiren alt ekstremitede ortaya çıkabilen nonspesifik purpuradan başka subkutan nodüller, makülopapüler döküntü ve ürtiker de görülebilir (3,6).

Ailesel Akdeniz ateşinin en önemli ve prognozu belirleyen komplikasyonu, amiloidozdur. Bu hastalıkta oluşan amiloidoz, AA tipindedir. AA tipinde amiloidozun öncü proteini akut faz reaktanlarından olan serum amiloid A proteindir. Amiloidoz gelişimi sıklığı ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir (7, 8). Amiloidoz ile AAA atak sayısı, tipi ve şiddeti ile ilişkisi

bulunmamaktadır. Yapılan gen çalışmalarında, amiloidozun en sık M694V mutasyonunda ortaya çıktığı gösterilmiştir (3, 5, 8).

#### **2.1.4 Tanı**

Tanı için öncelikle klinik veriler ve anamnez yol göstermektedir. Şüphelenilen olgularda atak sırasında ve atak sonrasında akut faz yanıtı değerlendirilir. Bunlar da hastalık lehine yorumlanırsa kolşisin ile atak sıklığına göre 3-6 ay süreyle test tedavisine başlanır. Bu süre sonunda atak sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma olursa ya da ataklar tamamen kaybolursa AAA tanısı konur (9). Genotip çalışmaları şüphelenilen hastalara yapılmaktadır. Şüpheli bulguları olan bir hastada daha önce bahsedilen mutasyonların bileşik heterozigot ya da homozigot olarak bulunması tanı lehine olarak kabul edilmektedir (3, 9). Ancak klinik olarak AAA olan hastaların %15-20 kadarında tek mutasyon bulunmakta, %5-10 kadarında ise bilinen mutasyonlardan hiçbirine rastlanmamaktadır. Ayrıca popülasyonda taşıyıcılık oranı çok yüksek olduğu için bu sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir. Günümüzde en sık kullanılan tanı kriteri, Tel-Hashomer tanı kriteridir (Tablo 2.1) (9). Tel-Hashomer tanı kriterlerinin çocuklarda tanısal yaklaşımda eksiklikleri nedeniyle, Yalçinkaya ve arkadaşları tarafından mevcut tanı kriterleri gözden geçirilerek yeni kriterler (Tablo 2.2) oluşturulmuştur (10). Bu kriterler, çocuk hastaların tanı almasını kolaylaştırmıştır.

Ailesel Akdeniz ateşi halen daha çok klinik verilere dayanan bir tanıdır. Bazı vakalarda tipik atak tablosu görülmez. Atipik olgularda semptomlar daha hafif seyir gösterir ve bu nedenle tanı koymada güçlük çekilir. Bu gibi şüpheli durumlarda ise genetik tanı önemlidir.

#### **2.1.5.Tedavi**

Hastalığın tedavisinde 1970'li yıllardan itibaren bitkisel bir fenantren derivativesi olan kolşisin kullanılmaktadır (10). Kolşisin, mitozu metafazda keserek hücre bölünmesini durdurur. Etkisinin ise tam olarak bilinmemesine karşın lizozomal degranülasyonu engellemek ve hücre duvarını stabilize etmek yolu ile olduğu sanılmaktadır (11). Kolşisin tedavisi ile AAA'lı hastalarda hem nöbet şiddeti, hem de nöbet sıklığı ve amiloidoz gelişme sıklığı belirgin olarak azalmaktadır. Hastaların yarısında nöbetler tamamen kaybolurken, %30-40'ında parsiyel remisyon olmakta, %10 kadarında ise ataklar kontrol altına alınamamaktadır. Kolşisin sadece ataklarda alındığında etkili değildir, asıl etkisi ancak sürekli kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle tüm yaşam boyu kullanılması zorunludur. Tedaviye ara verilirse, ataklar yeniden başlamaktadır.

Kolşisin yan etkisi olarak, en sık gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, ishal) görülür. Bu etkiler, daha çok doz bağımlı oluşur. Bunun dışında görülebilen diğer bulgular; hafif steatore, laktoz malabsorpsiyonu (enzim inhibisyonuna bağlı), proksimal kaslarda güçsüzlük/myopati, yaygın myalji, periferel sinirleri tutan myelonöropati, kemik iliği değişiklikleri (hemolitik veya aplastik anemi, pansitopeni, trombositopeni, nötropeni), dermatolojik bulgular (ürtiker, purpura, eritem, ödem) şeklinde sayılabilir (12).

**Tablo 2.1. Tel Hashomer Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri**

<b>Major Kriterler</b>	<b>Minor Kriterler</b>
<b>1. Serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları</b>	1. Tekrarlayan ateş atakları
<b>2. Yatıklaştırıcı bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz varlığı</b>	2. Erizipel benzeri eritem varlığı
<b>3. Kolşisin tedavisine anlamlı yanıt alınması</b>	3. Birinci dereceden akrabalarında AAA varlığı
<b>Kesin Tanı: 2 major kriter veya 1 major+ 2 minor kriter</b>	
<b>Olası tanı: 1 major+ 1 minor kriter</b>	

**Tablo 2.2. Yalçınkaya Ailesel Akdeniz Ateşi Tanı Kriterleri**

<b>Kriter</b>	<b>Tanımlama</b>
<b>Ateş</b>	Aksiller >38 C, 6-72 saat boyunca ≥3 atak
<b>Karın ağrısı</b>	6-72 saat boyunca ≥3 atak
<b>Göğüs ağrısı</b>	6-72 saat boyunca ≥3 atak
<b>Artrit</b>	6-72 saat boyunca ≥3 atak, oligoartrit
<b>Ailede AAA öyküsü</b>	
<b>≥3 kriter: %55.3 duyarlılık, %99.3 özgüllük</b>	
<b>≥4 kriter: %21.2 duyarlılık, %100 özgüllük</b>	



## **2.2. Ailesel Akdeniz Ateşinde Kardiyovasküler Etkilenme**

Ailesel Akdeniz ateşinde kardiyovasküler etkilenme nadir olmakla birlikte görülebilmektedir. Birçok otoimmün romatolojik hastalıkta, kardiyovasküler hastalıkların önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu gösterilmiştir (13).

Otoinflamatuvar hastalıklardan olan AAA akut serözit atakları ile seyrettiği için perikardit ve perikardiyal efüzyon oluşturması en bilinen kardiyak tutulumdur. Türk AAA Çalışma Grubu tarafından, akut ataklar sırasında perikardit / perikardiyal efüzyon görülme insidansı %1.4 olarak bildirilmiştir (14). Tutar ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan, çocukluk yaş grubundaki AAA hastalarında perikardiyal tutulum insidansı araştırmasında bu oran %3,6 olarak bulunmuştur (15). Ancak ülkemizde yapılan bu çalışmaların aksine Dabestani ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; AAA hastalarındaki perikardit sıklığı %27 olarak bildirilmiştir (16).

Ailesel Akdeniz ateşinde diğer kardiyak tutulumlar açısından yapılan çalışmalarda; ateroskleroz ile ilişkisi (17), karotis intima kalınlığını artırdığı (18) ve sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu (19) yaptığı bildirilmiştir. Çalışkan ve arkadaşları; AAA hastalarında doku-Doppler çalışması ile LV diastolik fonksiyonu ile koroner mikrovasküler fonksiyonun etkilendiğini göstermiştir (18). Akçay ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise AAA hastalarında QTd ölçümünün sağlıklı kontrole göre anlamlı uzun olduğu ve QTd ile ventriküler aritmiler arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (20). (21). AAA hastalarında ritim anomalileri ve ileti bozuklukları olduğu da gösterilmiştir (21, 22).

Amiloidoz geliştirmiş AAA hastalarında ise; restriktif kardiyomyopati, kalp yetmezliği, aritmiler, arteriyel damar duvar elastisitesinin bozularak arteriyel katılığın arttığı gösterilmiştir (22).

### **2.2.1. Ailevi Akdeniz Ateşinde Kardiyak Otonom Sistem Etkilenimi**

Kardiyak otonom sinir sistemi, kardiyak aktivitenin düzenlenmesinde ve normal kardiyak elektrofizyolojinin modülasyonunda önemli rol oynar. Kardiyak otonom disfonksiyonu olan hastalarda, bazı disotonomi semptomları gelişebilmektedir. Bu semptomlar; senkop/presenkop, baş dönmesi, bulantı hissi, kusma, solukluk, aşırı terleme, bulanık görme, göz kararması, çift görme şeklinde tanımlanabilir. Hastalarda ayrıca presenkopal aura tariflemesi mevcut olabilir. Presenkopal aura; uzun süre ayakta kalma, stres, ağrılı uyarın, kan/şırınga görme, ani ısı (soğuk/sıcak) değişiklikleri gibi uyarınlarla yukarıda sayılan

semptomlardan bir ya da birkaçın birlikte görülmesi şeklinde tanımlanır. Ayrıca Lazzerini ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; kardiyak otonom sistemdeki bozulmanın hayatı tehdit edici ventriküler aritmiler ve ani ölümlerle ilişkisi olduğu gösterilmiştir (23). Birçok romatolojik hastalıkta (Romatoid artrit, Juvenil Romatoid Artrit, Sistemik Sklerozis ve Sjogren Sendromu,) otonom sinir sisteminin tutulduğu gösterilmiştir (24, 25, 26, 27). AAA hastalarında kardiyak otonom sistem etkilenimi olduğu da birçok çalışmada gösterilmiştir (24, 25, 28, 29, 30).

Rozenbaum ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, tilt testinde hastaların supin ve tilt boyunca ölçümlerde diastolik kan basınç değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (sırasıyla,  $p = 0.003$  ve  $0.04$ ); tilte table testinde hastaların kalp hızındaki artış yanıtları anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmış ( $p = 0.02$ ) ve tilt testine yanıt olarak AAA hastalarının %17'si vazovagal reaksiyon göstermiştir (24). Bu çalışmanın sonucunda, AAA hastalarında, diğer romatolojik hastalarda olduğu gibi disotonomi bulguları olduğu ve kardiyovasküler etkilenimin olduğu, ayrıca gizli kardiyak distonomik bulguların ortaya çıkarılması için testlerin yapılabileceği söylenmiştir (24). Rozenbaum ve arkadaşları bu çalışmadan bir yıl sonra yapılan benzer bir çalışmada AAA hastalarında disotonomiyi değerlendirmek amacıyla kardiyovasküler reaktivite skoru geliştirmişler ve bu çalışmada AAA hastalarında kardiyovasküler reaktivite skoru  $>3,25$  ise disotonomi açısından %98 sensitif, %100 duyarlı olarak bulunmuş ve hastaların %18.1'inde disotonomi bulguları geliştiği gösterilmiştir (25).

## **2.2.2 Kardiyak Otonomisite Etkilenmesinin Olası Mekanizmaları**

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında kardiyak otonom sinir sisteminin etkilenme mekanizması net olarak açık değildir (25). Birçok romatolojik hastalıkta, otonom sinir sisteminin tutulduğu gösterilmiştir (24, 25, 26, 27). Romatolojik hastalıklarda görülen disotonominin oluşmasına katkıda bulunan faktörler; vaskülit, inflamatuvar sitokinlere bağlı otonomik sinir disfonksiyonu, anti-inflamatuvar ilaçların yan etkileri ya da uzamış istirahat sonrası barorefleks mekanizmalarının bozulması gibi durumlar gösterilmiştir (31, 32).

### **2.2.2.1. Hastalığa ilişkin faktörler**

#### **2.2.2.1.1. Anormal Katekolamin Metabolizması**

Ailesel Akdeniz ateşi patogenezinde anormal katekolamin metabolizmasının da sorumlu olduğu öne sürülmüştür (33). Ailesel Akdeniz ateşi akut atağı ve asemptomatik dönemi katekolamin düzeylerine bakıldığında; asemptomatik ve ataktaki hastalarda dopamin

düzeylerinin idrar ve kanda düşük olduğu, norepinefrin seviyesininse değişmediği gösterilmiştir (33). Epinefrinin düzeylerinde ise; asemptomatik hastalarda plasma epinefrin seviyesi düşük, idrarda metanefrin metaboliti yüksek olduğu; ancak atak sırasında ise plazma epinefrinin artarken idrarda metanefrinin artmadığı bulunmuştur (33). Akut atak sırasında, epinefrinin yükselmesine rağmen idrar metabolitlerinin artmaması; AAA hastalarında katekolaminlerin renal klirensindeki bozukluğa ve atak sırasında katekolaminlerin serozal boşlukta birikmesine bağlı olduğu şeklinde açıklanmıştır. Metaraminol provakasyonu ile AAA akut atağının tetiklenmesi, patogeneizde katekolamin metabolizmasının da sorumlu olduğunu düşündürmektedir (34, 35, 36).

Lökositlerin AAA'nde akut atak sırasında mikrosirkülasyondaki kapillerden geçmesindeki ve dokuya ulaşmasındaki itici güç, damar içi hidrostatik basıncın varlığıdır. Atak sırasında, katekolaminler tarafından düzenlenen kapiller hidrostatik basıncında artış mevcuttur. Böylelikle, lökositler serozal boşluğa geçip akut atağı tetikleyebilecek inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olabilmektedir (37). Bu mekanizma, AAA'nde kardiyak otonom sistem üzerindeki etkilenimde katekolamin metabolizmasının rolü olduğunu düşündürmektedir.

Strese vücudun tepkisi sempatik sistemin uyarılmasıdır. Adrenal medulla hücreleri, sempatik sinir sisteminin periferik major kaynaklarından. Sempatik aktivite ile adrenal medulladan katekolamin salınımı olur. Adrenal medullanın sempatik kontrolü; splanknik nöronlarla nörokromaffin hücreler arasındaki kolinerjik sinapslara bağlıdır (38,39). Presinaptik terminallerden asetil kolin (Ach) salınır ve kromaffin hücrelerindeki postsinaptik nikotinik Ach reseptörlerine bağlanırlar (39). Kalsiyum kanallarını açarak, hücre içi  $Ca^{++}$  artışına ve katekolamin sekresyonuna neden olurlar (39,40). Ancak Ach yoluyla sempatoadrenal sinapsın devamlı olarak uyarılması, sinaptik aralıkta biriken Ach hızlı bir şekilde yıkılması nedeniyle çabuk desentize olur (41). Bu nedenle uzamış splanknik ateşlenme ve akut stres durumlarında, Ach dışında başka nörotransmitterler ile katekolamin üretimi olduğu gösterilmiştir (39, 40).

Adrenal medullada bulunan Pituiter Adenilat Siklazı Aktive edici Peptidin (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Peptide = PACAP), kromaffin hücre sekresyonunu uyarıcı nörotransmitter bir peptid olduğu gösterilmiştir. (42, 43, 44, 45, 46). Farklı sekreter hücrelerden (Pankreatik hücrelerden insülin, hipofizden TSH, böbrek granüler hücrelerden renin salgılayan hücreler gibi) salınan sekretin ailesi üyesi olan bir peptittir. Adrenal

medulladaki splanjik sinir terminallerinde, kromaffin hücrelerinde bulunan PACAP reseptörleri için yüksek affinite de olan PACAP salınımı olmaktadır (47). PACAP, fosfolipaz-C ve Proteinaz-C bağımlı  $Ca^{++}$  kanallarını açarak katekolamin salınımını uyarmaktadır (48, 49). Bu bilgiler göstermektedir ki; splanjik inflamasyon durumlarında adrenal medulladan katekolamin salınımından, daha çok PACAP sorumludur (50).

Adrenalin ve noradrenalin (NA) adrenal medullanın farklı bölgelerinde lokalizedir ve farklı mekanizmalarla uyarılırlar. Noradrenalin üreten hücreler daha çok aerobik mekanizmalara bağımlıdır, adrenalin üreten hücreler daha çok anaerobik mekanizmalara bağımlıdır (38). Anoksi durumunda ya da normal perfüzyonun yeniden sağlandığı reperfüzyon durumlarında, adrenal medullada adrenalin üreten kromaffin hücrelerinde glikolizis artar ve katekolamin üretimi olur (51). Bu nedenle PACAP yanıtı olarak, katekolaminlerden noradrenalin yerine daha çok adrenalin yanıtı olmaktadır (51).

Eksitator nörotransmitter olan PACAP reseptörleri; PAC1 ve vasoactive intestinal peptide receptor types 1 and 2 (VPAC-1 ve VPAC-2) şeklindedir. Bu reseptörler, kardiyovasküler sempatik tonus kontrolünden sorumlu rostral ventrolateral medulla (RVLM) bölgesinde yoğunlukla bulunmaktadır. (52). PACAP bu reseptörleri aracılığıyla kardiyovasküler otonom regülasyonda etkilidirler ve pozitif inotrop, kornotrop ve koroner vazodilatasyona yol açtıkları için kardiyoprotektif oldukları düşünülmektedir (53). PACAP primer sensorial nöronları spinal kord dorsal horn da bulunur. Farelerde bu reseptörlerin, kimyasal, termal ve mekanik stimülasyonlarla uyarılabildiği ve PAC1 reseptörlerinin ağrı yanıtının oluşumunda etkili oldukları gösterilmiştir (54).

Santral sinir sisteminde (SSS) hipotalamus üzerindeki PACAP reseptörleri aracılığıyla kardiyovasküler sistem sirkadien ritmin kontrolünde etkilidir (55). Ayrıca PACAP gen defekti sonucu, otonom disfonksiyonun geliştiği gösterilmiştir (56). Rapid-onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation, and Autonomic Dysregulation (ROHHAD) sendromundan sorumlu tutulan genlerden biri de PACAP genidir (56). Otonom sistem üzerine etkisi; sempatik ve parasempatik dengenin sempatik sistem lehine stimülasyonuna yol açar. SSS' de, CRF salınımını uyararak HPA aktivasyonu, POMC stimülasyonu ile ACTH artışı ve vazopressin sekresyonu artışına yol açar. PACAP eksikliği olan farelerde strese kortikosteron sekresyonunda bozukluk olduğu bulunmuş (57).

İmmünite ve inflamasyonun kontrolünde de PACAP rol oynamaktadır. PAC1 reseptörü makrofaj ve monositler üzerinde bulunur. Lipopolisakkarit ile uyarılan IL-6 ve diğer

sistokinlerin aşırı üretiminde rol oynayarak, septik şokta anti-inflamatuar etki yapar (58). PAC-1, T hücrelerinden yüksek miktarda ifade edilir ve özellikle T hepler (Th1) hücreleri üzerinde bulunur (59). PAC2 ise daha çok TH2 CD4 hücreleri üzerinde bulunur (60). TH1/TH2 dengesi üzerinde etkilidir. Dolayısı ile PACAP gen defektinde, bu dengenin bozulduğu düşünülmektedir (55).

#### **2.2.2.1.2. Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Aksın Etkilenmesi**

Endokrin sistem hastalığı oluşan amiloidoz geliştirmemiş AAA hastası bildirilmemiştir (63). Amiloidoz geliştirmemiş olgularda hastalığın endokrin sistem ve hormonlar üzerine etkisi açık değildir. Sitokinlerin immün sistem ve endokrin fonksiyonlar üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. İnterlökin-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  ile HPA aksı stimüle olmaktadır. İnterlökin-6, HPA aksının en güçlü uyarılarından biridir. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında, sitokinler atak ve atak dışı dönemde dalgalanmalar göstermektedir. Notarnicola ve arkadaşları, ataksız dönemdeki AAA hastalarında sağlıklı kontrollere göre, IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin yüksek olduğunu göstermiştir (64). Bu da ataksız dönemlerde de subklinik inflamasyonun devam ettiğini düşündürmektedir. Gang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; remisyon ve atak sırasındaki TNF- $\alpha$ , IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre kıyaslandığında, IL-6'nın atak sırasında daha belirgin yüksekte olduğu, TNF- $\alpha$  ise atak ve remisyonunda benzer düzeylerde kaldığı bulunmuştur (65). Sav ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, AAA hastalarında atak ve remisyonunda ACTH testine kortizol yanıtına bakıldığında, kontrol grubuyla atak sırasında HPA aksının aktivasyonunda artış bulunmuştur (63). Korkmaz ve arkadaşlarının AAA hastalarında yaptıkları çalışmada ise; insülin ile uyarılmış hipoglisemiye erken kortizol yanıtında azalma olduğu bulunmuş ve bu nedenle HPA disfonksiyonu olabileceği söylenmiştir (66). Ancak amiloidoz geliştirmemiş AAA hastalarında yapılan diğer çalışmalarda ise HPA aktivasyonu olduğu gösterilmiştir (63, 64, 65). Bu farklı çalışmalarda çıkan sonuçlar değerlendirildiğinde; AAA hastalarında kardiyak otonom disfonksiyon gelişmesinde HPA etkilenmesinin rolü çok açık değildir.

#### **2.2.2.1.3. Baroreseptör refleksi mekanizmaları bozulması**

Baroreseptörler, boyun ve intratorasik bölgedeki büyük arterlerin ve özellikle de arteria communis bifurkasyonunun hemen proksimalinde, arteria carotis interna'nın ayrıldığı bölgede lokalize 'sinus karotikum' ile arkus aortanın duvarında bulunan reseptörlerdir. (74, 75). Bu reseptörler kan basıncına son derece duyarlı olup, buradan kalkan impulslar afferent sensoryal yollarla Hering siniri ve nervus glossopharyngeus aracılığı ile doğrudan medullaya ulaşır.

Oluşan motor cevap ise sağ nervus vagus aracılığıyla sinoatriyal noda, sol vagus ile atrioventriküler noda ulaşır.

Kan basıncı yükseldiği zaman baroreseptörlerden merkeze iletilen impulsların sayısı artar ve nervus vagus aracılığıyla parasempatik sistem devreye girer. Sonuçta periferik vazodilatasyon ve bradikardi oluşur (74).

Düşük basınca duyarlı olan kardiyopulmoner baroreseptörler ise; atrium, ventrikül ve pulmoner arterlerde bulunurlar. Vagus ve sempatik sinirlerle innerve olurlar. Kalbe gelen kan miktarı azalınca sempatik sistem aktivasyonu ile periferik vasküler direnci artırarak kalbe dönen kan miktarını artırır (74).

Senkop, hasta sabah kalktığında, uzun süre ayakta kaldığında, endişe veya korku anında, ağrıda, kanama olduğunda veya kan gördüğünde, açlıkta, sıcak veya nemli ortamlarda, kalabalık yerlerde oluşabilir (75). Vazovagal senkopun patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Genel kabul gören hipoteze göre; normal bireyler hareket etmeden dik durduğunda, kan alt ekstremitelere doğru yer değiştirir ve venöz dönüş azalır, bu nedenle atım volümü ve kan basıncı düşer. Ventrikül doluşundaki azalma mekanoreseptörlerde daha az gerilmeye neden olur, beyin sapına giden afferent nöral uyarı azalır ve parasempatik sistemin devreye girmesi ile hipotansiyona yol açar (75). Hipotansiyona sekonder olarak sempatik sistem aktivasyonunda artış olur ve kan basıncını normal aralığa getirmek için kalp hızı artar, periferik vazokonstriksiyon olur. Dik durulduğunda beklenen normal yanıt, kalp debisinde %25 kadar azalma, kalp hızında artma, sistolik kan basıncında değişiklik olmaması veya hafif bir azalma olması, koroner perfüzyonu sağlamak için diyastolik kan basıncında artma olmasıdır (75).

Ancak senkopa yatkın bireylerde, ventriküle venöz dönüşün ani azalması, sempatik sistemde artış ile ventrikül kontraksiyon gücünde büyük bir artışa neden olur. Bu da sol ventrikülde bulunan mekanoreseptörlerin aktivasyonuna neden olur. Beyin sapındaki nöral uyarıdaki bu paroksizmal artış, hipertansiyon durumunu taklit eder, sempatik aktivitede paradoksal bir geri çekilme oluşur, periferik vazodilatasyon, hipotansiyon ve bradikardi gelişir. Bu reflekse Bezold-Jarish refleksi olarak bilinmektedir.

Traktus solitariusta arteriyel baroreseptör refleks sensitivitesini ayarlayan nöronlar (caudal ventrolateral medulla=CVLM) bulunmaktadır. Bu bölge, kardiyovasküler otonom regülasyonda rol oynamaktadır. Buradaki nöronlar baroreseptörler üzerinde etkili oldukları

için; sempatik vazomotor tonusun baskılanmasına yol açarlar. Bu nöronlarda glutamik asit dekarboksilaz gibi GABA duyarlı enzimler bulunmaktadır. Ratlarda yapılan çalışmalarda bu enzimlerin kolşisin kullanımı ile etkilendiği gösterilmiştir (76). Baroreseptör refleks mekanizmalarındaki bozulmanın bir diğer nedeni olarak da, sempatik adrenerjik aktivasyondaki artış suçlanmaktadır (77, 78). Birçok kronik otoinflamatuar hastalıkta da sempatik aktivitede aşırı artış olduğu gösterilmiştir (77, 78). Bu artış ile kardiyak mekanoreseptörlerin uyarılması ve Bezold-Jarish refleksi sonucu senkop/presenkop oluşması daha yatkın hale gelmektedir.

#### **2.2.2.1.4. Epikardiyal yağ dokusu**

Kalbin %80'i yağ dokusu ile çevrilidir (125). Epikardiyal yağ dokusu olarak tanımlanan bölge, miyokardiyum ve visseral perikard arasında kalan adipoz dokudur (125). Splanknoplörik mezodermden gelişir (126). Yaygın olarak interventriküler ve atriyoventriküler olukta, sağ ve sol ventrikül lateral duvarından apekse doğru, koronerler çevresinde ve pulmoner venlerin giriş yerinde sol atrium çevresinde lokalizedirler (126). Epikardiyal yağ dokusunun myokardium üzerine olan etkileri anlaşıldıkça, kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadığı da ortaya çıkmıştır (127). Epikardiyal yağ dokusu, kardiyak fonksiyonları önemli derecede etkileyen birçok biyoaktif molekülleri üreten metabolik olarak aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (128, 129). İçeriğinde doymuş /doymamış yağ asitleri ve adipositleri bulunur. Adipositlerden koroner arter yanıtını etkileyen birçok adiponektin ve inflamatuvar sitokin üretilmektedir (129). Bunların bir kaçı; IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 (Monosit kemoatraktan protein), BNP (brain natriuretic peptide) ve BMP (bone-morphogenetic-protein-4) olarak sayılabilir (125). Kronik inflamasyonla giden hastalıklarda, buradan sitokin üretimi de artmaktadır ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı artmaktadır (127, 128, 129). Başlangıçta daha çok obesite ve metabolik sendrom gibi durumlarda, visseral adipositide artışın bir göstergesi olarak kullanılmıştır (128). Ancak epikardiyal yağ dokusu yapısı ve fonksiyonlarındaki bilgiler arttıkça kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri de aydınlanmaya başlamıştır (130). Miyokardiumun enerji ihtiyacını karşılayan bir lipid deposu gibi görev gördüğü, içerdiği kahverengi yağ dokusu nedeniyle hipotermiye karşı kalbin termoregülasyonunu sağladığı, epikardiyal pleksustaki kardiyak otonom ganglion ve nöronlar üzerine koruyucu (nöroprotektif) olduğu, koroner arterlerin luminal çapları ve vazomotor tonusunu düzenlediği anlaşılmıştır (130). Özellikle atriyal fibrilasyon gibi atrial aritmiler başta olmak üzere kardiyak aritmilerin gelişiminde parakrin kardiyak olumsuz etkilerinin olabileceği

bildirilmiştir (131). Epikardiyal yağ dokusunun atriyal miyozitlerin elektrofizyolojik karakteristiklerini nasıl etkilediği çok açık değildir (132). Ancak tavşan sol atriumu üzerine yapılan çalışmalarda; epikardiyal yağ dokusundaki adiponektinin, atriyal miyozitlerde  $Ca^{++}$  ve  $K^+$  kanalları üzerinden elektrofizyolojilerini etkiledikleri ve semptomimetik tetikleyici uyaranlara duyarlılıklarını artırdıkları gösterilmiştir (132).

Epikardiyal yağ dokusundaki artışla koroner arter ateroskleroza ve karotis intima kalınlığında artış olduğu da gösterilmiştir (133) Obez hastalarda yapılan çalışmalarda epikardiyal yağ dokusu arttıkça kardiyak indekslerde negatif korelasyon olduğu ve diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişme riskinin arttığı bulunmuştur (134). Artan epikardiyal yağ dokusundan FABP-4 (fatty-acide-binding-protein) isimli adiponektin salınımı artar ve bunun da miyokart üzerine depresan etkisi olduğu gösterilmiştir (135). Bir diğer adiponektin olan resistin ise direk olarak miyozitlerin kontraktilesini bozarak sistolik disfonksiyona ve kalp yetersizliğine neden olabilmektedir (136)

Epikardiyal yağ dokusu bölgesindeki kardiyak ganglion pleksuslar, kardiyak mekanoreseptörleri de düzenlerler. Bu nedenle mekanoreseptörlerden giden sempatik ve parasempatik impulsları etkileyerek kardiyak otonom reflekslerin etkilenmesine neden olurlar (137). Ayrıca sinoatriyal ve atrioventriküler nod üzerine bu pleksuslardan impuls iletimi etkilendiği için, bu düğümler üzerine olan parasempatik aktivite de etkilenir. Böylelikle kalp hızı parasempatik yanıtta etkilenme olabilir (138).

### **2.2.2. Kolşisine bağlı etkiler**

Kolşisin tedavisi, anti-inflamatuvar etkisi nedeniyle atakları azaltır, amiloidoza gidişi önler. Ancak kolşisin tedavisinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkisi tam olarak bilinmiyor. Bazı çalışmalarda da kolşisin kullanımı ve kardiyak otonomisite etkilenimi arasında ilişki görülmemiştir ve kolşisin tedavisinin kardiyak otonom aktiviteyi etkilemediği düşünülmüştür (23, 24, 27, 28, 29). Ancak kolşisin kullanımıyla otonom sistemin etkilenmesinin olası mekanizmalarını araştıran çalışmalarında bunun aksini destekleyen sonuçların olduğu da görülmüştür (79, 80, 81, 82, 83, 84). Bu amaçla daha geniş ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kolşisin mikrotübül fonksiyonunu bozduğu için, aynı mekanizmayla nöronlardaki mikrotübüller üzerine de etkilidir. Ratlarda yapılan çalışmalarda; kolşisinin hipotalamusdaki kolinerjik nöronlar üzerine nörotoksik etkili olduğu gösterilmiştir (83, 84). Ayrıca kolşisin,



periferal nöroadrenerjik nöronlardan nörototransmitter salınımına engel olur ve böylelikle sempatik yanıtın azalmasında etkisi vardır (79). Kolşisin adrenal medulladan noradrenalin ve dopamin başta olmak üzere katekolamin salınımını azaltır.

Düz kas hücrelerinin kontraksiyonunun düzenlenmesinde mikrotübül fonksiyonuna ihtiyaç vardır. Mikrotübül depolimerizasyonu ile damar duvarında kontraksiyon yanıtı arttığı gösterilmiştir. Böylelikle iskelet kası arteriollerinde kas tonusu artarak, duvarın mekanik olarak katılığı artmış olur (80). Normalde aktin filamanları arasında mikrotübüller yerleşmiştir, kontraktıl filamanların kasıldığı aktif dönemde basınca karşı koyarak kasılma sonucu kısılmayı azaltırlar. Ancak mikrotübül depolimerizasyonu olduğunda, bu karşı koyucu güç ortadan kalktığı için kasılma daha belirgin hale gelecektir ve kas tonusu artacaktır. Mikrotübül depolimerizasyonu olduğunda G proteinine bağlı Rho kinaz aktive olur ve Ca yokluğunda bile kontraktiliteyi artırır (80). Nörepinefrin gibi kateokalinlere yanıt olarak artmış vazokonstriksiyon cevabına neden olur. Bu artış norepinefrine spesifiktir. Vazodilatatör yanıt azalırken, vazokonstriktör yanıt artmaktadır. Damar duvarının mekanik olarak sertliği arttıkça, damar tonusu da etkilemektedir. Kolşisin, bu anlatılan mekanizmalarla endotelyumdan bağımsız olarak vazomotor tonusu etkilemektedir (79).

Mikrotübüllerin vasküler kontraktilite üzerine etkileri hakkında birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar; damar duvarındaki sinir terminallerini, endotelyal vazoaktif molekülleri ve hücre içi Fosfolipaz-C gibi sinyal mekanizmalarını etkilemesi ve aynı zamanda hücre iskeletine mekanik olarak desteklediği için vazomotor tonusda etkileri olduğu şeklinde sıralanabilir (80).

Ventriküler miyozitler üzerine yapılan çalışmalarda; kolşisinin mikrotubuller üzerine etkisi nedeniyle, L-tip  $Ca^{++}$  kanallarını uyararak hücre içi  $Ca^{++}$  artar. Böylelikle beta-agonistler gibi semptomimetik etkili olduğu gösterilmiştir (81). Aynı zamanda kardiyak muskarinik reseptörler üzerine de baskılayıcı özelliği vardır (82). Ach bağımlı  $K^+$  kanallarını inhibe ederek muskarinik inhibisyon, L tipi  $Ca^{++}$  kanalları aktive ederek sempatoadrenerjik etki yapmaktadır (81). Kolşisin tarafından ventriküler miyozitlerde muskarinik inhibisyon ve kontraktilitenin artmasıyla, kalp üzerindeki parasempatik etki baskılanabilmektedir (81).

## 2.3. Kardiyak Otonomisite Etkilenimi Ölçüm Teknikleri

Kardiyak otonom sistemdeki bozulmayı göstermek için vagal manevralardan oluşan; solunum, ortostatik değişim ve valsalva manevrasına karşı kan basıncı ve kalp hızı cevabı, yumruk sıkılı iken el sıkma ve soğuk basınç testine kan basıncı cevabı gibi birçok otonom test kullanılmıştır (35). Ancak bu testlerin çoğunluğunun çocuklarda uygulanımının zor olması ve objektif değerlendirme net yapılamayacağı için daha spesifik, uygulaması kolay ve objektif testler geliştirilmiştir. Günümüzde geliştirilen yeni testlerin ışığında belirgin disotonomi bulguları olmayan hastalarda bile kardiyak otonom etkilenimi gösterilmeye çalışılmaktadır. Bu testlerin arasında; kalp hızı değişkenliği parametreleri ölçümü, kalp hızı toparlanma indeksi ölçümü ve Tilt-table testi sayılabilir.

### 2.3.1 Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümü

Kalp hızı değişkenliği, sinüs hızında zaman içinde meydana gelen anlık değişiklikler ya da ortalama kalp hızındaki dalgalanmaların matematiksel olarak formüle edilmiş analiz şekli olarak tanımlanabilir (85). Kalp hızı değişkenliği ölçümü, sempatik ve parasempatik sistemin kalp hızı üzerindeki etkilerini gösteren otonomik bir testtir (86).

Sağlıklı bir kalpte egzersiz, fiziksel ve mental stres, solunum ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonom tonusa bağlı değişiklikler olmaktadır. İstirahatte kalbin otonomik kontrolü, parasempatik sistem tarafından düzenlenmektedir. Kalbin otonomik kontrolü, sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge tarafından sağlanmaktadır. Birçok hastalıkta bu denge etkilenmekte ve kardiyak otonom fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren kalp hızı değişkenliği analizi kardiyak otonomik tonusun bir ölçütü olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda özellikle erişkinlerde yapılan çalışmalarla kalp nedenli ani ölümlerle otonom sinir sistemi arasında belirgin bir ilişki gösterilmiştir. Artmış sempatik aktivite ya da azalmış parasempatik aktivite ile ölümcül aritmilerin görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (86).

Miyokard infarktüsü sonrası ölüm riskinin yüksekliği ile azalmış kalp hızı değişkenliği arasında bir ilişki olduğu ilk kez 1977 yılında Wolf ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (87). Kalp hızı değişkenliğinin akut miyokard infarktüsünden (MI) sonra ölüm riskinin değerlendirilmesinde güçlü ve bağımsız bir belirleyici olduğu, 1980'lerin sonuna doğru anlaşılmıştır (88). Ani ölüme yol açabilecek ventriküler aritmiler; aritmojenik odak, aritmojenik tetikleme ve otonomik tonustaki dalgalanmaların etkileriyle oluşabilir. Aritmojenik tetikleme (ventriküler ektopik aktivite) tanımlamak için Holter kayıtları

kullanılırken, otonomik tonusdaki dalgalanmaları belirlemek için KHD parametreleri ölçümünden faydalanılmaktadır (86). Disotonomi bulgularını kanıtlamak için KHD ölçümünün güvenilir bir test olduğu öne sürülmüştür (89, 90).

### **2.3.1.1. Kalp Hızı Değişkenliğinin Fizyolojisi**

Sinüs ritminde olan sağlıklı kişilerde kalp atımları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi fizyolojik bir olaydır. Kalp hızındaki bu periyodik değişiklikler başlıca solunum, termoregülasyon ve barorefleks mekanizmalar ile oluşur. Kardiyak otomasite intrinsek olarak pacemaker dokularına bağlı olsa da kalp hızı ve ritim belirgin olarak otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır (88, 89, 91).

Kalp hızı değişkenliği, yaş ve sağlık durumu ve çevresel faktörler gibi birçok nedenden etkilenebilir. Yaş ilerledikçe KHD azalmaktadır. Aynı zamanda inaktif yaşamı olan kişilerde bazı otonomisiteyi etkileyen durumlarda (diyabet, hipertansiyon, obezite gibi) KHD etkilenmektedir (92). Kalp hızı değişkenliği, kalbin doğal pacemakere olan sinoatriyal nodun otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından regülasyonunu yansıtır. Sempatik ve parasempatik dengenin yansıması olan kalp hızında atımdan atıma dalgalanmaları analiz ettiği için, kardiyak otonomisitenin indirek göstergesidir. Konjestif kalp yetmezliği ve MI sonrası, *vagal withdrawal* (vagal çekilme) fenomeni olduğu için vagus sinirinin sinoatriyal düğüm üzerindeki yavaşlatıcı etkisi inhibe olur sempatik sistem daha egemen hale gelir. Sempatik sistem aktivasyonunun artması, parasempatik sistem aktivasyonunun baskılanması KHD'de azalmaya yol açar. Kalp hızı değişkenliğindeki bu azalma, sempatik sistemde aktivasyon ile bazı aritmileri tetiklediği ve bazı hastalıklarda ani kalp ölümüne neden olarak mortalite insidansının artırdığı gösterilmiştir (86, 87, 88, 90, 91, 92, 93).

Kalp hızındaki parasempatik etki vagus siniri aracılığıyla salınan asetilkolin ile oluşur. Asetilkolin kalp hızını baskılar. Sinüs düğümü asetilkolin esterazdan zengin olduğu için vagus sinirinden salınan asetilkolin hızlıca hidrolize olur ve vagal uyarımın etkisi kısa süreli olur. İstirahat halinde parasempatik sistemin egemenliği vardır ve kalp hızındaki değişiklikler büyük oranda vagal tonusa bağlıdır. Parasempatik etkiler 2 mekanizma ile sempatik sisteme baskındır; ilki norepinefrin salınımını azaltmak, ikincisi ise sempatik uyarıya verilecek cevabı zayıflatmaktır (94).

Kalp hızı üzerindeki sempatik etki ise epinefrin, norepinefrin salınımı ve bunların beta-adrenerjik reseptörleri aktive etmesi ile ortaya çıkar. Sinoatriyal düğüm üzerindeki

sempatik ve parasempatik aktivite karşılıklı etkileşim içindedir. Bu etkileşimler vazomotor ve solunum merkezleri ile periferik sinyal düzenleyiciler (arteryal basınç değişiklikleri ve solunum hareketleri) tarafından ayarlanır. Periferik sinyal düzenleyiciler, kalp hızında uzun ve kısa süreli ritmik değişikliklere neden olurlar. Bu ritimlerin analizi; santral ossilatörler, sempatik ve vagal efferent aktivite, humoral faktörler ve sinüs nodu hakkında bilgi verir (90, 91).

Kalp hızı değişkenliği yüksek olan kişilerde sempatik ve parasempatik aktivite iyi bir denge içinde olduğunu gösterir. Kişi sakinse, solunumu yavaş ve düzenliyse, genelde KHD daha yüksek çıkar. Stres, anksiyete gibi durumlarda ise uzamış sempatik sistem aktivasyonu olduğu için KHD azalır.

Miyokard infarktüsü sonrası baskılanmış kalp hızı değişkenliği sonucu parasempatik aktivite azalır, sempatik aktivitenin egemen olmasına ve kardiyak elektriksel instabiliteye yol açarak ventriküler fibrilasyon eşiğini düşürdüğü gösterilmiştir (87). Buna neden olarak; nekroze olmuş yada kasılmayan kalp kası bölgelerinin anormal kasılmasının sempatik afferent lifleri uyardığı ve sempatik aktivasyonun ortaya çıkarak sinüs düğümü üzerindeki parasempatik aktivitenin zayıflamasına yol açtığı hipotezi öne sürülmüştür (87, 88).

Kardiyak mortalitenin KHD baskılanmış hastalarda daha yüksek olduğu ve aritmik olaylar için bir tetikleyici olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (86, 87, 88, 90, 91, 92, 93). Dolayısıyla vagal aktivitede artışa neden olacak her türlü tedavi yönteminin mortaliteyi azaltmada yararlı olacağı düşünülmektedir. Kalp hızı değişkenliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ventriküler ektopik aktivitenin sıklığı ve klinik durum gibi diğer parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde kardiyak mortalite ve aritmik olayları belirlemedeki değeri artmaktadır. Sonuç olarak KHD parametreleri, kalbin otonomik düzenlemesinde önemli bir göstergedir. Gelecekte KHD parametrelerinin kardiyovasküler alanda erken tanı, risk belirleme ve tedavi etkinliğini belirlemede önemli bir non-invaziv metod olarak kullanılacağı düşünülmektedir.

### **2.3.1.2. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçüm Parametreleri**

Kalp hızı değişkenliği çeşitli yöntemler kullanılır. EKG kayıtları üzerinden zaman bağımlı ve frekans bağımlı metodlar kullanılarak ölçülmektedir. Aslında sinüs nodu uyarısını esas yansıtan P dalgası olmasına rağmen, Holter EKG'de cihazın R dalgalarını saptaması daha kolay olduğundan, KHD analizinde R dalgaları kullanılır. Ancak anormal R dalga vurularının

(aritmik ve artefakt) kayıttan temizlenmesi gerekmektedir. Kullanılan QRS kompleksinin %85'inden fazlası normal ise ölçüm doğru olarak kabul edilip değerlendirilebilir (90, 91).

**a) Zaman bağımlı (Time domain=Nonspektral) ölçümler:**

Yirmidört saatlik Holter EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analizi esasına dayanmaktadır. Bu yöntemle istatistiksel ve geometrik ölçümler yapılmaktadır. İstatistiksel ölçümlerde sinüs ritmindeki kesintisiz EKG kaydında; her QRS kompleksi, ardışık QRS kompleksleri arasındaki süre (NN aralığı) veya anlık kalp hızları belirlenir ve çeşitli değişkenler tanımlanır.

**SDNN:** Ardışık normal QRS kompleksleri arasındaki sürenin (NN aralığı) standart sapmasıdır. Uzun süreli (24 saatlik) kayıtlar incelendiğinde düşük frekanslı değişkenleri, kısa süreli (5 dakikalık) kayıtlar incelendiğinde ise yüksek frekanslı değişkenleri yansıtır. SDNN kayıt süresinden etkilenmekte olup, kayıt süresi arttıkça değerler artarken, süre azaldıkça değerler azalış göstermektedir. Bu nedenle farklı sürelerde alınan SDNN kayıtlarını karşılaştırmak doğru değildir (90, 91).

**SDNN İndeksi (SDNNi):** 24 saat süresince beşer dakikalık kayıtların NN aralıklarının standart sapmalarının aritmetik ortalamasıdır. Kalp hızındaki 5 dakikadan daha kısa süreli olan değişiklikleri belirler.

**SDANN:** 24 saat süresince beşer dakikalık kayıtların ortalama NN aralıklarının standart sapmasıdır. Kalp hızındaki uzun süreli (5 dakikanın üzerindeki) değişiklikleri belirler.

**RMSSD, NN50, PNN50** parametreleri; kalp hızında oluşan yüksek frekanslı değişiklikleri gösterir. Vagal yoldan düzenlenen otonom tonustaki değişiklikleri yansıtır. Kalp hızındaki diurnal ve diğer etkenlerden kaynaklanan değişikliklerden tamamen bağımsızdırlar (90, 91).

**Triangüler indeks:** NN aralıklarından elde edilen verilerin geometrik şekle dönüştürülmesinden elde edilen bir parametredir. NN aralıklarının dağılım yoğunluğunun, maksimum dağılım yoğunluğu değerine bölünmesiyle elde edilen dağılım yoğunluğu integralidir. 24 saatlik kalp hızı değişkenliğini yansıtır. Yüksek frekanslardan ziyade düşük frekanslardan etkilenir. Doğru değerlendirme için yeterli sayıda NN intervali bulunmalıdır. En az 20 dakikalık, tercihen 24 saatlik (overall) ölçüm süresi yeterlidir (90).

Sonuç olarak zaman bağımlı parametrelerin arasında yakın ilişki vardır. Zaman bağımlı ölçümler için, SDNN (overall KHD), SDANN (uzun süreli değişiklikler),

RMSSD/NN50/PNN50 (kısa süreli değişiklikler), Triangüler indeksin (overall KHD) değerlendirilmesi önerilmektedir. Bunlar içinde RMSSD'nin NN50 ve PNN50' ye göre istatistiksel üstünlüğü bulunmaktadır (90, 91). Zaman alanlı ölçümlerde sağlıklı sonuç alabilmek için 24 saatlik uzun kesitlerin alınması gerekir.

**b) Frekans bağımlı (frekans-domain=spektral) ölçümler:**

Frekans alanlı ölçümler gücün hangi frekanslarda dağıldığı hakkında bilgi verir. Bu yöntemle kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Analiz için parametrik ve non-parametrik uygun matematiksel yöntemler kullanılmaktadır. Non-parametrik yöntemler algoritmin basit, işlemin hızlı olması nedeniyle tercih edilebilir. Bunun yanında parametrik yöntemlerin avantajları; spektral bileşenlerin daha düzenli olması, tetkik süresinin kısa olması, standart koşulların daha kolay sağlanması ve hasta uyumunun daha rahat olması olarak özetlenebilir. Burada değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir. 'Power Spectral Density' analizi kullanılarak değişik frekanslarda ölçümler yapılır (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3. Frekans bağımlı KHD parametreleri:**

Parametre	Frekans bandı	Frekans (Hertz)	Özellikler	Kayıt süresi
HF	Yüksek	0,20-0,35	Parasempatik aktiviteyi yansıtır	Kısa-Uzun
LF	Düşük	0,02-0,05	Parasempatik ve sempatik aktiviteyi yansıtır. Vasomotor regülasyonla ilişkilidir	Kısa-Uzun
MF	Orta	0,05-0,02	Sempatik ve parasempatik tonusu gösterir. Baroreseptör aktivitesi ile ilişkilidir	Kısa
VLF	Çok düşük	0,033-0,04	Net değil	Kısa-Uzun
ULF	Ultra düşük	≤0,033	Net değil	Uzun

Kısa kayıt frekans alanlı ölçümlerde, 2-5 dakikalık kayıtlardan elde edilen üç parametre vardır. Bunlar çok düşük frekans (VLF:0,03-0,04 Hz), düşük frekans (LF:0,04-0,15 Hz) ve yüksek frekans (HF: 0,15-0,4 Hz) parametreleridir. Otonomik sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak bu parametrelerde de değişiklikler izlenmektedir. LF ve HF güçlerinin, total güçten VLF gücünün çıkarılmasıyla elde edilen değere bölünmesiyle ortaya çıkan sonuca normalize edilmiş ünite (nu) denilir. Normalizasyon ile total güçteki değişikliklerin ve çevresel etkilerin LF/HF üzerine etkisi minimuma indirilmiş olmakta ve sonuçlar daha sağlıklı bir şekilde yorumlanabilmektedir. LF ve HF parametrelerinin birimi milisaniyeye ( $ms^2$ ) iken, normalize edilmiş LF (nLF) ve HF(nHF)'nin birimi normalize edilmiş ünite (nu) şeklindedir (91).

Uzun kayıt frekans alanlı ölçümlerde, 24 saatlik kayıtlardan elde edilen VLF, LF, HF ölçümleri vardır. 24 saatlik spektrumun eğimi, spektral değerlerin doğrusal uygunluğuna göre logaritmik bir skala üzerinde değerlendirilebilir. Uzun süreli kayıtlardaki durağanlık (sabitlik) problemi sıklıkla tartışılmaktadır. Kalbi etkileyen tüm çevresel etkenlerin belirli bir frekansta değişmeden kalması halinde frekans alanlı KHD parametreleri değerlendirmeye alınmalıdır. Uzun süreli kayıta LF ve HF parametrelerine etki eden fizyolojik mekanizmaların sabit kalması beklenemez. 24 saatlik kaydın tümünün incelemesinden elde edilen spektral parametreler ya da 24 saatlik kaydın beşer dakikalık periyotlarından elde edilen spektral parametrelerin ortalaması alındığında benzer LF ve HF değerleri elde edilebilir. Ancak bu ortalama değerler otonomik denge hakkında ayrıntılı bilgi vermekte yetersiz kalmakta ve bu nedenle frekans bağımlı ölçümler için kısa süreli kayıtlar tercih edilmektedir (91).

Kalp hızı değişkenliğinde frekans bağımlı parametrelerin değerlendirilmesinde tercihen kayıp verilerin, gürültünün ve ektopik atımların olmadığı kısa süreli kayıtların kullanılması önerilmektedir. Ölçüm süresi LF süresinin en az 16 katı olması ve bunu standardize etmek için en az 5 dakikalık kayıt süresi kullanılması gerekmektedir (91).

### **2.3.1.3.Kalp Hızı Değişkenliği parametreleri ölçümünde Holter-EKG kaydı özellikleri**

Cihazın yeterli sinyal oranı, bant genişliği ve örnekleme hızı olmalıdır. Kısa süreli kayıtların incelemesinde frekans alanlı parametreler değerlendirilmesi gerekirken, uzun süreli kayıtların incelemesinde ise zaman alanlı parametrelerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Kısa süreli kayıtlar için standardizasyon sağlanması amacıyla 5 dakikalık kayıtlar yeterliyken, uzun süreli kayıtlar için en az 18 saatlik kayıtlar gerekmektedir. Uzun süreli kayıtlardan elde edilen KHD parametrelerinin gece ve gündüz farklılıkları nedeniyle gece kaydının tamamını

kapsayan kayıtlar alınmalıdır. 24 saatlik kayıt sırasında çevresel faktörlerin KHD üzerine olan etkileri tam olarak bilinmediği için kayıtların benzer çevrede alınması önerilmektedir. NN aralıklarının doğru belirlenmesi, zaman ve frekans alanlı parametrelerin ölçümünü etkileyeceği için çok önemlidir. Kaydedilen QRS dalgalarının %85'i ve daha fazlası normal QRS vurusu ise (aritmik olmayan), analiz kabul edilebilir ve değerlendirilmeye alınabilir (40,41). Genel olarak uzun süreli KHD ölçümü için geliştirilmiş cihazlar; SDNN, SDANN, RMSSD, Triangüler indexi ölçebilmektedir.

#### **2.3.1.4.Kalp Hızı Değişkenliği parametrelerinin değerlendirilmesi**

Frekans bağımlı ölçümlerden HF, parasempatik aktivite için başlıca belirleyicidir ve bu konuda ortak görüş mevcuttur. LF parametresi konusunda ortak bir görüş yoktur. Ancak bazı çalışmalarda nLF bileşeninin sempatik aktivitenin iyi bir belirleyicisi olduğu vurgulanmaktadır (91, 92). Bazı araştırmacılar, LF/HF oranının sempatik/parasempatik dengenin göstergesi olduğunu savunmuşlar ve bu orandaki artışın sempatik aktivite egemenliğini gösterdiğini vurgulamışlardır. Zaman bağımlı parametrelerden ortalama RR, SDNN toplam KHD'yi, RMSSD ise vagal tonusu göstermektedir (90). RMSSD, kalp hızındaki diurnal etkiden ve başka çevrel etkilerden tamamen bağımsız olup vagal yoldan düzenlenen otonom tonusdaki değişiklikleri yansıtır ve solunuma bağlı kısa süreli değişikliklerin buna daha çok katkısı vardır (90, 91). SDNN, SDANN, SDNNi parametrelerinde ise diurnal etkileşim sözkonusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır (90, 91, 92).

Kalp hızı değişkenliği ölçümleri üzerinde farklı araştırmacılar tarafından, çok sayıda değişik parametreler incelendiğinden, bu konuda birlik sağlamak amacıyla Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği (ESC ve NASPE) tarafından 1996 yılında KHD kılavuzu yayınlanmıştır (89). Bu kılavuzda önerilen standardizasyona göre zaman ölçümlerinden SDNN, SDANN, RMSSD ve Triangüler indeks kullanımı önerilmiştir (89).

Kleiger ve arkadaşlarının yaptığı ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) çalışmasında (88); SDNN <70 msn olan erişkin hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş. MPIP çalışmasında; akut MI sonrası hayatta kalan 715 hastada SDNN<50 msn olanlarda >100 msn olanlara göre ani ölüm riski 5 kat fazla bulunmuş (93).



### **2.3.1.5. Kalp Hızı Değişkenliği ve QTd ölçümü**

QT dispersiyonu (QTd ); EKG de minimal QT uzunluğu ile maksimal QT uzunluğu arasındaki fark olarak hesaplanır (95). Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında artmış QTd varlığı ile ventriküler aritmilerin ilişkili olduğu bulunmuş ve artmış inflamasyonun bir göstergesi olarak sayılmıştır (96, 97). Ancak bazı çalışmalarda ise komplike olmamış AAA hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında QTd arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (98). Nussinowitch ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada; QTd'nin amiloidozla komplike olmamış kolşisin tedavisine dirençli AAA hastalarında altta yatan devam eden inflamasyondaki artışın bir göstergesi olup olmadığı araştırılmış ve anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (99). Sonuç olarak, QTd ölçümünün AAA hastalarında kardiyak etkilenmenin bir göstergesi olabileceği görüşü net değildir.

### **2.3.2. Kalp Hızı Toparlanma İndeksi Ölçümü**

Egzersiz testi genellikle hastanın kardiyovasküler performansını değerlendirmek için kullanılır. Bu testle, egzersiz kapasitesi ve kronotropik yanıtı tayin etmek, kalp hızı toparlanma indeksini saptamak, egzersizle indüklenen anjina ve ventriküler ektoptik atımlar olup olmadığını görmek ve elektrokardiyografik değişiklikler olup olmadığını gözlemlemek mümkün olmaktadır. Treadmill egzersiz testi protokolü olarak; çocuklar için uyarlanmış modifiye Bruce tekniği kullanılması önerilmektedir (Tablo 2.2).

Otonom sinir sistemi sempatik ve parasempatik sistemden oluşmaktadır. Karotid sinüs ve aortik arkta bulunan baroreseptör ve kemoreseptörler sayesinde kalp hızı ve tansiyon düzenlemesi yapılmaktadır. Vagal uyarıdan oluşan parasempatik etki, kalbin normal istirahat hızının oluşmasını sağlar. Düzenli yapılan egzersizlerde de artmış vagal tonus mevcut olduğu için, sporcularda kalp hızı daha yavaştır (100).

Egzersiz testinde, egzersizin başlamasıyla birlikte vagal geriçekilme olur. Kalp hızında 30-50/dk artış olur, bunun üzerindeki artışlar sempatik hiperaktivasyona bağlıdır. Kalp hızındaki artış ne kadar fazlaysa, prognozun o derece iyi olduğu bildirilmektedir (100). Maksimal kalp hızı genellikle yaşla birlikte azalır. Uzun süre spor yapanlarda ve yüksek rakımlı yerlerde yaşayanlarda (hipobarik ortamlarda sempatik sensivite azalmasına bağlı olarak) kalp hızında daha az artış olurken, uzun süre yatak istirahati olanlarda (baroreseptörler üzerinde yerçekimi etkisi ortadan kaldırıldığı için) ve sedanter yaşamı olanlarda kalp hızı artışı daha belirgindir (101).

Kronotropik impetans veya kronotropik yetersizlik, egzersiz testi sırasında tahmin edilen maksimum kalp hızının %85'ine ulaşamama durumuna verilen addır (102). Egzersiz kalp hızında olan değişiklik, vagal tonusun geri çekilmesi ile sempatik tonustaki artış arasındaki dengeyi yansıttığından, egzersizle kalp hızında görülen anormalliğin otonomik dengedeki anormallikle ilişkili olduğu düşünülmüştür (103).

Kalp hızı toparlanmasını (KHT) hesaplamaya çalışan araştırmacılar, kalp hızının azalma bilgisini çeşitli matematik formullerine koyarak zaman sabitleri elde etmişlerdir (100, 109). Bazı araştırmacılar ise maksimum kalp hızından istirahatin 1. ve 2. dakikasındaki hıza değişimi ölçmüşler ve buradaki azalma eğrisinin eğimini kullanmışlardır (103).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, egzersizden sonraki ilk dakika içinde hasta hala ayakta iken kalp hızında  $\geq 12$  atımlık düşme kapasitesi gösterememesi bozulmuş KHT olarak yorumlanmıştır (105). Birinci dakikadaki düşüş ne kadar yüksek ise mortalitenin o derece düşük olduğu saptanmıştır (105). Sempatik hiperaktivite olması kardiyovasküler yükü ve hemodinamik stresi artırır ve hastayı endotel disfonksiyonuna, sol ventrikül hipertrofisine, ciddi aritmilere ve böylece kardiyak nedene bağlı mortaliteye duyarlı hale getirir. Artmış parasempatik aktivite ise kalp hızı ve kan basıncını düşürerek iskemik aritmilerin gelişmesini önler (104, 105). Kardiyak otonom sinir sistemi dengesinin durumu, kardiyovasküler hastalıklar açısından sağlık ve prognozun en önemli belirleyicilerindedir. Kronik olarak sempatik sistemi aktive eden ve parasempatik sistemi baskılayan herhangi bir hastalık ya da tedavi kardiyovasküler hastalık geliştirme riskini artırır (105).

İstirahatin erken dönemindeki azalmada parasempatik sistem reaktivasyonu daha önemliyken, geç dönemindeki azalmada sempatik sistem aktivasyonundaki geri çekilme daha önemli rol oynar (106). İmai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada istirahatten sonraki 30.saniye ve 2. Dakikada kalp hızında görülen azalma atropinle zayıflatılabilmekteyken, 2. dakika sonrasında atropin tek başına yetmeyip dual blokaj ile belirgin zayıflatma görülmüştür (107).

Egzersiz sonrası düşük KHT saptanması, klinik olarak sessiz seyreden bir otonomik dengesizliğin göstergesi olabilir (100). Cheng ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; KHT değerlerine göre gruplara ayrılan hastaların 15 yıl sonraki takiplerinde, KHT düşük olanlarda yüksek olanlara göre kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite oranı 1,5-2 kat daha yüksek bulunmuştur (108). Cole ve arkadaşlarının çalışmasında ise; 1. Dakikadaki KHT  $\leq 12$  atım olan bireylerde 6 yıllık bir süre içinde herhangi bir nedenle ölüm riskinin KHT $>12$ atım

olanlara göre 4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (109). Jouven ve arkadaşlarının asemptomatik 5713 erkek bireyi 23 yıl izledikleri bir çalışmada, 1. Dakika KHT değeri >40 olanları kontrol grubu olarak aldıklarında;  $\leq 25$  atım olan bireylerde >25 olanlara göre ani ölüm riskinin 2.1 kat yüksek olduğunu saptamışlardır (110).

Kalp hızı toparlanması düşük olan hastalara otonom sinir sistemi üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle bazı sosyal ve medikal önlemler tavsiye edilmektedir (104). Bunların bir kısmı; hayat tarzı değişiklikleri, düzenli egzersiz, sosyal destek, uyku bozukluklarının giderilmesi, obes ise kilo vermesi, stresin azaltılması şeklindedir. Ayrıca beta-bloker tedavisinin kronotropizmi düşürüp, sempatik hiperaktivasyonu baskılayıp, sempatik/parasempatik dengeyi ayarladığı için KHT'yi düzenlediği gösterilmiştir (104).

### **2.3.3. Tilt Table (Eğik masa) Testi**

Tilt-table testi vazovagal senkopların ortaya çıkarılması ve otonom kardiyovasküler refleksleri ölçmek için kullanılan en önemli testlerden biridir. Tekrarlayan ve nedeni açıklanamayan senkoplu çocuk hastaların tanısız değerlendirilmesinde 1990'lı yılların başından itibaren tilt-table testi (eğik masa testi) kullanılmaya başlanmıştır.

Kan basıncı sempatik sistem tarafından, kalp hızı ise daha çok parasempatik vagal sistem aracılığıyla regüle edilir. Test sırasında, hasta yatar pozisyonundan birden ayağa kaldırıldığında; venöz kanın %25-30'u santralden periferal kompartmana kayması mevcutken, bu değer saniyeler içinde %50' ye ulaşır (111, 112). Bu nedenle kardiyak doluşta azalma olur ve baroreseptör aferent aktivitesi azalır, ilk olarak parasempatik geri çekilme olur ve daha sonra sempatik aktivasyonda artış olur, kalp hızlanır. Sempatik aktivite artışına bağlı olarak vasküler tonus artar ve total periferal vasküler direnç artar. Sonuç olarak kardiyak debide beklenenden daha az düşüş olur ve tansiyon idame ettirilmiş olur. Ancak nörokardiyojenik senkopta (vazodepressör, vazovagal); sistolik tansiyon değerinde 20mmHg, diastolik değerinde 10mmHg değerden fazla düşüklük olması ve/veya bradikardi olması anlamlı olarak kabul edilir. Nörokardiyojenik senkop spontan olarak da gelişebilir, korku, stres, işeme, defekasyon, öküürük, hapsirme, kan görme, uzun süre ayakta durma, kalabalık ortamlarda kalma gibi durumlarda da ortaya çıkabilir. Patofizyolojisi henüz tam olarak çözülememekle birlikte vazovagal senkop, Bezold-Jarsich refleksine bağlanmaktadır (113). Ventrikül duvar gerilmesine duyarlı olan mekanoreseptörlerin uyarılmasıyla oluşur. Sempatik aktivitenin geri çekilip parasempatik aktivitenin baskın olmasıyla, hipotansiyon, bradikardi ve senkop gelişir. Test ile ayakta dururken oluşan ortostatik stresle basınca duyarlı mekanoreseptörler uyarılarak

kalp hızı artmakta ve vazokonstriksiyon olmakta, daha sonra otonomik disfonksiyona bağlı ani gelişen sempatik tonus kaybıyla hipotansiyon ve bradikardi gelişimi tetiklenmektedir (111, 112).

Genel görüş, sağlıklı kişilerdeki senkopların nedenlerinin ortaya çıkarılmasında Tilt-Table testinin elektrofizyolojik çalışmalardan önce düşünülmesi gerektiği şeklindedir (111, 112). Özellikle sağlıklı genç bireylerde uzun süre ayakta kalma sonrası baş dönmesi, terleme, bulantı gibi prodromal semptomların ortaya çıkması, neticede senkopun gelişmesi çok büyük bir olasılıkla vazovagal senkopu düşündürür ve olayı aydınlatmak için ileri inceleme gerekli olmayabilir. Bununla birlikte, semptomların meydana gelmesi için psikolojik yada emosyonel faktörlerin rol aldığı düşünülen hastalarda tanıda Tilt-Table testi ile provakasyon yardımcı olabilmektedir. Bu hastalarda Tilt-Table testi ile semptomların ortaya çıkarılması ve tanının konulmuş olması tedavi edici etki de yapabilmektedir (111, 112).

### **2.3.3.1. Tilt-Table testinin uygulanması**

Erişkinlerdekinden farklı olarak çocuklarda Tilt-Table testinin kullanımı konusunda yapılmış çalışmalar ve elde edilmiş bilgiler oldukça sınırlıdır. Ancak, ortostatik strese daha duyarlı oldukları bilindiğinden çocuklarda Tilt-table testi süresinin erişkinlerdekinden daha kısa tutulması gereklidir. Bu sebeple genellikle çocuklarda 60-80 derece arasındaki tilt açısının ve süre olarak 30 dakikanın tercih edilmesi önerilmektedir (113).

Acil bir durumda her türlü müdahalenin yapılabileceği bir ortamda hasta monitorize edilip damar yolu açılarak yapılır. Teste en az 6 saatlik açlık sonrası başlanır ve hasta loş, sessiz sakin bir odaya alınır. Hasta hareket edebilen bir masaya yatırılır. Masa kaldırılmadan önce hasta yatar pozisyonda 30 dakika dinlendirilir. Test sırasında bayılma olması halinde düşmemesi için özel kemerlerle masaya bağlanır. Supin pozisyonda 30 dakikalık dinlenme süresi tamamlandıktan sonra, masa 60-80 derece eğime getirilerek 30 dakika hasta izlenir, her 5 dakika da bir tansiyon ve nabıza bakılır. Kan basıncında ve nabız sayısında ciddi düşüşler ya da bayılma olması halinde test anında sonlandırılır. Senkop veya senkop öncesine ait bulguları gelişen hastalar hemen Tilt-table testi masası indirilerek sırtüstü yatar duruma getirilir ve test sonlandırılır.

Tilt testine pozitif cevap; senkop veya sresenkop ile birlikte bradikardi sonucu oluşan kardiyoinhibitör, hipotansiyonla birlikte görülen vazodepressör ve her ikisinin birlikte olduğu mikst tip cevap olmak üzere 3 tip yanıt mevcuttur (112).

### **2.3.3.2 Tilt-table testi uygulaması ile ilgili özelliklerin sonuçlara etkisi**

Uygun bir test için hastaların işlemde en az 6 saat öncesinden aç kalmaları sağlanmalıdır. Eğer test sabah erken saatte yapılacak ise hastaların gece boyunca bir şey yememeleri sağlanmalıdır. Kullanılan antiaritmik ilaçların en az beş yarı ömür önceden kesilmesi tavsiye edilmektedir (112).

Tilt testi sonuçlarının doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için hasta seçimi kadar önemli başka bir konu da testin uygun bir şekilde yapılmasıdır. Kullanılacak masa 60-90 derecelik açılanmalara müsaade edecek şekilde düzenlenmiş olmalıdır (114, 115). Elektronik kumanda sistemi tercih edilmekle birlikte, elle kumanda edilebilen masalardan da yararlanılabilmektedir. Masa ile hastanın yatar durumdan dikilme pozisyonuna getirilmesini nazik hareketlerle 10-15 sn içinde gerçekleştirilebilmeli, ve aynı sürede hasta tekrar yatay konuma getirebilmelidir. Senkoplu hastaların değerlendirilmesinde ayak basmalı türden destekli masalar tercih edilmelidir. Eğer tarzında desteklerin kullanıldığı masalarda bacak ve pelvik venlere olabilecek basının etkisi ile yanlış pozitif neticelerin alınması muhtemeldir (115). Testin sağlıklı sonuç verebilmesi için hastaların dizlerini, ayak bileklerini bükmemeleri dümdüz bir vaziyette olmaları sağlanmalıdır.

### **2.3.3.3. Tilt-Table Test Özgüllüğü / Duyarlılığı**

Genel olarak yapılan kontrollü çalışmalar ele alındığında sonuçlar göstermektedir ki, Tilt testi özgüllüğü oldukça yüksektir ancak duyarlılığı çeşitli serilerde değişmekle birlikte %32-85 arasında bildirilmektedir (116, 117). Tilt testinde yalancı pozitiflik de görülebilmektedir. Mey ve arkadaşlarının sağlıklı 40 olgu üzerinde yaptıkları araştırmada %20'sinde test sırasında bradikardi ve hipotansiyon geliştiği bildirilmiştir (118). Fitzpatrick ve arkadaşlarının sağlıklı asemptomatik bireylerde yaptıkları başka bir çalışmada ise 27 olgunun %7'sinde senkop geliştiği gözlenmiştir (119).

Çocuk hastalarda ilaçsız yapılan bazal tilt testinde pozitiflik oranı %10.7-65 arasında değişmekte iken, özgünlüğü ise %48-100 arasında değişmektedir (120). Testin duyarlılığını artırmak için isosorbiddinitrat ve isoproterenol gibi ilaçlar kullanılmaktadır ancak bu durumda da testin özgünlüğünün azalması sözkonusudur (121). Asemptomatik çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada; yalancı pozitiflik oranı %52' ye kadar arttığı bulunmuş ve bu çalışmada duyarlılık %77, özgüllük %48 olarak hesaplanmış (122). Alehan ve arkadaşlarının 30 çocuk hastada yaptıkları bir çalışmada; duyarlılık %75, özgüllük %90 bulunmuş (123).

#### **2.3.3.4. Tilt-Table testini yorumlamada karışabilecek durumlar**

Test sonucunu yorumlarken unutulmamalıdır ki; hayatın ikinci dekadının sonuna kadar tüm çocukların %15'i bir kez senkop geçirebilir (124). Aynı zamanda tüm senkop vakalarının 1/3'ünün nörokardiyojenik senkopa bağlı olabileceği bilinmelidir (124). Tek bir nöbette öykü vazovagal senkopa uyumluysa tilt testi yapılmasına gerek yoktur. Özellikle ailede senkop öyküsü varsa Tilt-table testinde duyarlılık ve özgüllük daha da artmaktadır (123).

Tilt testi sonuçlarını değerlendirirken hastaya ait özelliklerden kaynaklanabilecek ve nörokardiyojenik senkoplu olguların değerlendirilmesinde hekimi yanılgıya sürükleyebilecek ortostatik hipotansiyon, postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS) ve kronotropik imkompedans, disotonik yanıt gibi durumların da mutlaka akılda tutulması gereklidir (122).

Ortostatik hipotansiyon, evvelce alışlagelen şekli ile ayağa kalkma ile birlikte kan basıncındaki belirgin bir azalmanın ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır. Ancak, American Autonomic Society ve American Academy of Neurology tarafından daha objektif tanı kriterleri ortaya konarak bu tanımlamanın kapsamı genişletilmiş ve Tilt-table testinde 60 derecelik masa açısında, baş yukarda pozisyonunda 3 dakika içinde sistolik kan basıncında 20 mm Hg'dan ya da diyastolik kan basıncında 10 mmHg'dan daha fazla düşmelerin görülmesi ortostatik hipotansiyon olarak kabul edilmiştir (122).

Postural ortostatik taşikardi sendromun mevcut olduğu hastalarda Tilt-table testinin ilk birkaç dakikasında kalp hızında artış (> 120 atım/dk) izlenir. Taşikardiye genellikle kan basıncında ilerleyici azalma eşlik eder. Olgulardaki en önemli bulguları baş dönmesi, göz kararması, halsizlik ve "near-senkop" tablosu oluşturmaktadır. Belirgin hipotansiyonun olduğu hastalarda senkop gelişebilmektedir Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış

olmakla birlikte POTS'nun otonomik disfonksiyonlu çeşitli hasta gruplarında görülmesi dikkat çekicidir. Olaydan beta reseptör hipersensitivitesi, azalmış plazma volümü, uygunsuz venöz göllenme gibi değişik faktörler de sorumlu tutulmaktadır. Tilt testi yapılmadan önce hastaların hipovolemi yönünden değerlendirilmesi, test sırasında POTS tablosuna bağlı taşikardilerin önlenmesi açısından yararlı bir yaklaşım olacaktır.

"Kronotropik inkompedans" daha ziyade yapısal kalp hastalığı olan yaşlılarda izlenen bir durumdur. Bunlarda test süresince kalp hızı artışı görülmez. Vazovagal senkop hadisesi sırasında kan basıncında ani bir düşüş meydana gelir. Genellikle bu tür olgularda sinüs düğümünde bozukluğun olduğu düşünülmektedir.

Disotonomik yanıt ya da "progresif ya da gecikmiş ortostatik intolerans" olarak da isimlendirilebilen klinik tabloda, otonom sinir sistemi ile ilgili bozuklukların rol oynadığı kabul edilmektedir. Disotonomik cevabın patofizyolojisinde baş yukarı pozisyonda oluşacak hemodinamik strese kardivasküler sistemin adaptasyonundaki bozukluklar rol oynamaktadır. Bu tablonun mevcut olduğu kişiler tilt-table testi sırasında meydana gelen venöz dönüş azalmasını kompanse edemezler. Kompanzasyondaki bozulma ciddi bir noktaya geldiğinde ortostatik hipotansiyon gelişir. Ancak, hipotansiyonun gelişimi ani olmaz, test sırasında kan basıncında progresif bir azalma dikkat çeker. Senkobun yavaş gelişmesi alt ekstremitedeki belirgin venöz göllenme için belli bir zamana ihtiyaç olması ile ilgilidir. Genellikle kalp hızında ya çok önemsiz değişiklikler olur ya da hiçbir değişiklik gözlenmez.

#### **2.4. Kardiyak distonomi bulguları saptanan hastalara öneriler**

- Sabah kalkarken ve uzun süre oturup ayağa kalkarken ani hareket edilmemesi, bir yerden destek alarak kalkılması
- Aç kalmamaya dikkat edilmesi (özellikle sıcak havalarda)
- Kalabalık ortamlarda, kapalı ortamlarda uzun süre kalmamaya özen gösterilmesi
- Otobüste oturarak seyahat etmesi, kalabalıksa mümkünse otobüse binmemesi
- Tuz ve su alımının artırılması
- Yüksek belli elastik çorap (periferik göllenmeyi azaltmak için)
- Beta-bloker tedavisi: Özellikle tekrarlayan vazovagal senkop tarifleyen hastalarda
- Tilt-training

### 3.GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1 Amaç:

Bu çalışma ile AAA tanısıyla takip edilen çocuk hastalarda kardiyak disotonomisite bulgularının varlığını araştırmak amaçlanmıştır.

#### 3.2 Yöntem:

##### 3.2.1 Araştırmanın tipi: Kesitsel olgu-kontrol çalışması

##### 3.2.2 Araştırmanın evren ve örneği:

Bu çalışmanın evreni, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda AAA tanısıyla takip edilen çocuk hastalardır. Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan, 35 AAA tanılı çocuk hasta örnekleme yapılmadan seçilmiştir. Çalışma; Kasım 2012-Mart 2013 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde yürütülmüştür. Araştırma DEÜTF Yerel Etik Kurul Onayı alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir.

##### 3.2.3 Araştırmaya dahil olma ve olmama kriterleri:

Ailesel Akdeniz ateşi hasta grubunda çalışmaya dahil etme kriterleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda takipli 6-17 yaş arasında amiloidoz geliştirmemiş ve komorbid hastalığı olmayan, örnekleme yapılmamış, 35 AAA hastasının aileleri telefonla aranarak, çalışma hakkında bilgilendirildi. Kabul ettikleri takdirde son 2 haftadır ataksız oldukları dönemde Çocuk Kardiyoloji polikliniğimize çağrılıp çalışmaya dahil edildi.

Sağlıklı kontrol grubuna dahil etme kriterleri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi polikliniğimize spor yapmak için sağlık raporu alabilmek amacıyla başvuran, bir hastalığı olmayan, başka bir nedenle ilaç kullanmayan, disotonomi bulguları tariflemeyen, AAA açısından aile öyküsü taşımayan, fizik muayeneleri, telekardiyografileri, EKG ve transtorasik ekokardiyografi bulguları normal olan 6-17 yaş arasındaki sağlıklı 35 çocuk kontrol grubu olarak alındı.

##### 3.2.4 Çalışmada uygulanan klinik işlemler:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda AAA tanısıyla takip edilen çocuk hastalar, hastanemiz Çocuk Kardiyolojisi bölümünde kardiyak disotonomi bulguları açısından değerlendirilmesi yapıldı. Tüm hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG), transtorasik



ekokardiyografi, Tilt testi ve 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonları yapıldı ve olgu rapor formuna kaydedildi.

### 3.2.5 Araştırmanın değişkenleri:

#### 3.2.5.1 Bağımsız değişkenler:

- Hasta yaşı,
- Cinsiyeti,
- Boy ve kilosu, BMI (kg/m<sup>2</sup>) değerleri
- Hastalık süresi: Semptomların başladığı yaştan sonraki süre (yıl olarak)
- Hastalık tanı anındaki yaşı
- Hangi semptomla başvurduğu: Ateş, eklem ağrısı, karın ağrısı, vb..
- Kolşisin tedavisi aldığı süre ve total kümülatif kolşisin dozu (mg)
- Ailesel Akdeniz ateşi hastalık ciddiyet skoru (Pras skoru): Aşağıdaki

Tablo 3.1. kullanılarak hastalık ciddiyet skorları hesaplandı. Toplam skor  $\leq 5$  ise hafif, 6-9 arası ise orta,  $\geq 10$  ise ağır hastalık şiddeti olarak kabul edildi.

**Tablo 3.1. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalık ciddiyeti Pras skorlaması:**

Ağırlık derecesi	Başlangıç yaşı (yıl)	Aylık atak sayısı	Artrit	Erizipel benzeri eritem	Amiloidoz	Kolşisin dozu (mg/g)
0	>31					
1	21-31	<1				1
2	11-20	1-2	Akut	+		1.5
3	6-10	>2	Uzamış		+	2
4	<6					>2

- Ailesel Akdeniz ateşi gen mutasyonu
- Yıllık AAA atak sayısı
- Hastalığın klinik manifestasyonları: Ateş, eklem ağrısı, karın ağrısı, göğüs ağrısı, döküntü, vb...
- Hastaların inflamasyon belirteci olarak CRP değerleri (mg/L)

- Hastanın kompliansı: Hastanın ilacını her gün düzenli bir şekilde kullanması olarak tanımlandı.
- Fiziksel çaba ile ortaya çıkan bacak ağrısı varlığı: Egzersizi takip eden ilk 8 saatte ortaya çıkan özellikle alt extremitelerin kaslarını içeren ağrı olarak tanımlandı.
- Ailede AAA öyküsü olgu kayıt formuna kaydedildi

### 3.2.5.2 Bağımlı değişken:

Kardiyak otonomisite varlığı; aşağıdaki klinik bulgular ve testlerle ölçülmüştür.

#### 1. Disotonomisite bulguları:

Baş ağrısı, bulanık görme, göz kararması, çift görme, baş dönmesi, bulantı hissi, kusma, solukluk, aşırı terleme, bayılma, presenkopal aura tariflemesi (presenkopal aura bulguları: uzun süre ayakta kalma, stres, ağrılı uyaran, kan/şırınga görme, ani ısı (soğuk/sıcak) değişiklikleri gibi uyaranlarla yukarıda sayılan semptomlardan bir ya da birkaçın birlikte görülmesi)

#### 2. Elektrokardiyografi (EKG) :

Tüm olguların 12 derivasyonlu EKG (D1, D2, D3, aVL, aVR, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6) çekildi. PR mesafesi, cQT süresi, QT dispersiyonu, A-V blok varlığı, dal bloğu varlığı (RBBB, LBBB), aritmi varlığı ve tipi kaydedildi.

#### 3. Transtorasik Ekokardiyografi (EKO) incelemesi:

Tüm olgulara Philips iE33 (Philips Medikal Sistem, Hollanda) Ultrason Sistemi ve S 5-1 prob kullanılarak transtorasik ekokardiyografi (TTE) incelemeleri yapıldı. Aşağıdaki parametreler ölçülerek kaydedildi.

**Sol ventrikül diastol sonu çapı (LVEDd=Left ventricular end diastolic dimension):** TTE'de parasternal uzun ekseninde septumdan sol ventrikül serbest duvara olan uzaklık 2D ile santimetre olarak ölçüldü

**Ejeksiyon Fraksiyonu (EF, %):** Parasternal uzun ekseninde M-mod ile ölçüldü.

**Perikart kalınlığı:** Parastrenal uzun ekseninde diastoldeki perikart kalınlığı 2D ile milimetre olarak ölçüldü.

**Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı:** Parastrenal uzun ekseninde sağ ventrikül serbest duvarı görüntüye gelecek şekilde proba eğim verilip, sağ ventrikül serbest duvar üzerindeki komşu epikardiyal yağ dokusu milimetre olarak ölçüldü.

#### 4. Treadmill Egzersiz Testi:

Hasta ve kontrol grubunun tamamına Treadmill egzersiz testi yapıldı. İşlem öncesinde tüm hastaların kontrendikasyon oluşturacak bir durumu ekarte etmek amaçlı, fizik muayeneleri, EKG ve transtorasik ekokardiyografileri yapıldı. Çocuklar için geliştirilmiş olan modifiye Bruce tekniği kullanıldı (**Tablo 3.2**). Test öncesi istirahat döneminde, olgular treadmill üzerinde ayakta dururken EKG kaydı yapıldı ve egzersiz testi yapılırken sürekli olarak monitörden D2, V1, V5 derivasyonları izlendi. Egzersizin her kademesinin sonunda, egzersiz testi tamamen sonlandırıldığında ve sonrasında 1., 2., 3., 4. Ve 5. dakikalarda EKG kayıtları alındı. Egzersizi sonlandırma kriteri olarak; aşırı yorgunluk, baş dönmesi, alete yetişememe veya uyumsuzluk gösterme ve egzersizle ciddi aritmi gelişmesi alındı. Kalp hızı değerleri, EKG kayıtları üzerindeki iki R dalgası arasındaki süre ölçülerek belirlendi. Yatay veya aşağı doğru eğimli, en az 60 milisaniye süren J noktasından 1.0 mm veya daha fazla ST depresyonu iskemik EKG bulgusu olarak kabul edildi. Egzersiz sırasındaki ulaşılması hedeflenen maksimal kalp hızları; 220-yaş olarak hesaplandı ve bu değer %75-80'i hedeflenen submaksimal kalp hızı olarak kabul edildi. Egzersiz sonrasında ilk 5 dakika boyunca kalp hızındaki toparlanma farkları, maksimal kalp hızından o dakikadaki kalp hızı çıkarılarak aradaki farklar kalp hızı toparlanma (KHT) değerleri, KHT1, KHT2, KHT3, KHT4, KHT5 olarak kaydedildi.

**Tablo 3.2. Çocuklar için uyarlanmış Modifiye Bruce Protokolü**

Kademe	Süre (dk)	Hız (km/saat)	Eğim (derece)	İş Yüğü (MET)
1.Kademe	3	3.0	6	3
2.Kademe	3	4.0	7	5
3.Kademe	3	5.0	8	6
4.Kademe	3	6.0	9	8
5.Kademe	3	7.0	10	10
6.Kademe	3	8.0	11	12

#### 5. Tilt table testi (Eğik masa testi):

Enraf-Nonius, Manumed Tilt Table cihazı kullanılarak tüm olgulara eğik masa testi yapıldı. Hastalar en az 8 saatlik açlık sonrası masaya yatırıldı ve 30 dakika boyunca hiç kalkmadan masada yatırılarak bekletildi. Test sırasında bayılma olması halinde düşmemesi için cihazda bulunan özel kemerlerle masaya bağlandı. Hasta yarım saat boyunca yatar pozisyondayken beşer dakikalık aralarla KTA ve TA değerleri (sistolik/diastolik/mean olacak

şekilde) kaydedildi. Hastanın otomatik tansiyon ölçümü ve EKG kaydı için Spacelabs Ultraview SL2400 tansiyon cihazı ve manşonları kullanıldı. Hasta yarım saat yatarak dinlendikten sonra, yatak 80° dik konuma getirilerek 5'er dakika aralıklı 30 dakika boyunca ayakta KTA ve TA (sistolik/diastolik/mean) ölçümü yapılarak kaydedildi. İşlem sırasında baş dönmesi, göz kararması, mide bulantısı, solukluk ve terleme ve senkop gibi bulgular gözleendiğinde test sonlandırıldı ve işleme devam edilmedi. Herhangi bir reaksiyon gelişmemesi durumunda teste ayakta yarım saat boyunca devam edildi. Bu sırada ölçülen TA ve KTA değerleri şu şekilde yorumlandı:

a) **Ortostatik hipotansiyon:** Tilt testi başladıktan ilk 3 dakika içinde, hastanın kaldırılmadan hemen önceki son KTA ölçümünden en az 10/dk'lık kalp hızı artışıyla birlikte, sistolik tansiyonda en az 20 mmHg ve/veya diastolik tansiyon değerinde en az 10 mmHg düşüş olarak tanımlandı.

b) **Vazodepressör reaksiyon:** Tilt testi başlangıcından 3 dakika sonrasında, hastanın kaldırılmadan hemen önceki son KTA ölçümünden en az 10/dk'lık kalp hızı artışıyla birlikte, sistolik tansiyonda en az 20 mmHg ve/veya diastolik tansiyon değerinde en az 10 mmHg düşüş olarak tanımlandı.

c) **Kardioinhibitör reaksiyon:** Tilt testi başlangıcından 3 dakika sonrasında, hastanın kalp hızında kaldırılmadan hemen önceki son KTA ölçümünden en az 10/dk'lık kalp hızı düşüşü ile birlikte, sistolik tansiyonda en az 20 mmHg ve/veya diastolik tansiyon değerinde en az 10 mmHg'lık düşüş olmaması olarak tanımlandı

d) **Vazovagal reaksiyon:** Kardioinhibitör ve vazodepressör reaksiyonların kominasyonu olarak tanımlandı.

e) **Negatif Tilt testi:** Ayakta 30 dk boyunca semptom gelişmemesi ve KTA-TA değerlerinde yukarıda bahsedilen anlamlı değişiklikler olmadığı durumda test negatif olarak kabul edildi.

## 6. Holter EKG incelemesi:

Lifecard CF Recorder 3 kanallı 24 saat kayıt yapabilen cihazla hastaların kayıtları alınıp Pathfinder EKG analiz sistemi ile analiz edildi. Bu inceleme sonucunda, kalp hızı değişkenliğinin zaman bağımlı parametreleri (Tablo 3.3) olan;

1. SDNN
2. SDNNi
3. SDANN

4. RMSSD
5. Trianguler index,
6. Mean RR süresi kaydedildi.

**Tablo 3.3. Zaman bağımlı KHD ölçüm parametreleri**

<b>Değişken</b>	<b>Birim</b>	<b>Tanım</b>
<b>Mean RR</b>	milisaniye	İki normal kalp vurusu arasındaki ortalama süre
<b>SDNN</b>	milisaniye	Tüm NN (RR) aralıklarının standart sapması
<b>SDNNi</b>	milisaniye	5 dakikalık kayıtlardaki NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
<b>RMSSD</b>	milisaniye	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü
<b>SDANN</b>	milisaniye	Kayıt boyunca 5 dakikalık ortalama NN aralıklarının standart sapması
<b>Trianguler index</b>		Total NN sayısının NN histogram yüksekliğine bölümü

24 saatlik holter EKG incelemesinde;

1. Aritmi varlığı,
2. Eğer aritmi varsa tipi (supraventriküler ve ventriküler aritmi olarak)
3. Corrected QT (QTc) ve QT dispersiyonu (QTd): milisaniye

### **3.2.6 Verilerin toplanma yöntemleri:**

Hasta ve kontrol grubunun başlangıç fizik muayeneleri yapıldıktan sonra tüm olgulara yukarıda bahsedilen testler uygulanarak sonuçlar olgu rapor formuna kaydedildi.

### 3.3. ANALİZ ve DEĞERLENDİRME:

#### 3.3.1. Tanımlayıcı analizler:

Ölçümle belirlenen tüm değişkenlerin, tanımlayıcı olarak dağılım ve yaygınlık ölçütleri (ortalama±SD, minimum-maksimum, medyan) gözden geçirilerek sunulmuştur.

#### 3.3.2. Analitik değerlendirmeler:

Ailesel Akdeniz ateşi ve sağlıklı gruplarda kardiyak disotonomi için yapılan girişimler sonunda; disotonomiyi ölçümü yapılan değişkenlerde parametrik koşullar sağlanıyorsa t-testi ile iki grup ortalamaları, nonparametrik koşullar sağlanıyorsa Mann-Whitney U testi ile iki grubun dağılımları ve medyanları karşılaştırılmıştır. Ailesel Akdeniz ateşi grubu içinde disotonomi oluşan ve oluşmayan hastalar nonparametrik olarak Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Ailesel Akdeniz ateşi hasta klinik özellikleri ile kalp hızı toparlanma indeksleri, kalp hızı değişkenliği ve KHT değişkenleri arasında korelasyon Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin analitik olarak değerlendirilmesinde, tek değişkenli analizlerde Ki-kare analizi yapılmıştır. Gruplardaki beklenen değerlere göre pearson  $\chi^2$ , Fisher exact testi kullanılmıştır. Tüm hipotez testleri için  $p < 0.05$  anlamlılık sınır değeri olarak kabul edilmiştir. Analizler SPSS 15.0 software yazılımı yardımı ile çözümlenmiştir.

#### 3.3.3. Fraktal boyut analizi:

'*Fraktal boyut (Fractal dimension)*' analizi için excel ve MATLAB Programı ile analiz çözümlenmiştir. Bu çalışma bağlamında, değişkenlerin mutlak farkları fraktal boyutları açısından analizlenmiştir. Değişkenlerin mutlak farkları ölçüm zamanlarına göre MS Excel ortamında grafiğe geçirilmiştir. Farklı grafiklerin birbirleriyle kıyaslanabilirliği açısından, sabit bir grafik taslağı kullanılmıştır. Grafiğin eni ve boyu yatayda 4 ve dikeyde 12 standart dikdörtgen olacak şekilde ayarlanmıştır. Eksenlerin skalaları ise, x için 1-14 ve y için 0.02-0.6 olacak şekilde kalibre edilmiştir. Fraktal analize uygunluğu açısından elde edilen grafiklerde art alan siyaha ve zaman eğrisi beyaza dönüştürülmüştür. Daha sonra bu grafikler 257-243 piksel olarak ayarlanmış MS Paint ortamına aktarılmış ve 24-bit Bitmap image dosyası olarak kaydedilmiştir. Son olarak, elde edilen bu görüntüler MATLAB (The Mathworks, Inc., 2012) ortamına yüklenmiş ve *boxcount* algoritması ile fraktal analizleri gerçekleştirilmiştir.

### 3.3.3.1. Fraktal boyut için verilerin hazırlanması:

Ölçümlerin tamamlanmasının ardından bu değerlerin ortalaması (örneğin SYST-avg) ve standart sapması (örneğin SYST-sd) hesaplandı. SYST'in farkı (SYST-diff-c-) hesaplamasında; değişkenin son supin değeri her bir ölçümden çıkarılıp, sonuç yine bu supin değerine bölünerek bulundu. Bu çalışmada 7 supin ve 7 tilt olmak üzere her bir değişkene ilişkin 14 adet ölçüm bulunmaktadır. Sistolik tansiyon değişkeni için bu ölçümler SYST<sub>1</sub>, SYST<sub>2</sub>, ... , SYST<sub>7</sub>, ... , SYST<sub>14</sub> şeklinde adlandırıldı. Burada son supin değeri SYST<sub>7</sub>'dir. SYST-diff-c ise, aşağıdaki denklem ile hesaplandı:

$$SYST - diff - c_n = (SYST_n - SYST_7) / SYST_7$$

Bir değişkenin farkı (-diff-c'si) o değişkenin değişiminden ziyade onun belirli bir temel değere göre yani görece değişimini ifade eder. SYST-diff-c<sub>n=1,2,...,14</sub> değerlerinin hesaplanmasının ardından, bu değerlerin ortalaması (SYST-diff-c-avg) ve standart sapması (SYST-diff-c-sd) belirlendi. Denklem 1, SYST-diff-c değerlerinin negatif olabileceğini ima etmektedir. Nitekim, bir ölçümün temel alınan son supin değerinden düşük olması durumunda değişkenin farkı negatif olur. Değişimin yönünden ziyade değişimin büyüklüğüne odaklanmak üzere SYST-diff-c'nin mutlak değeri alınarak mutlak farklar (SYST-diff-a) hesaplandı. Ardından, yine bu değerlerin de ortalaması (SYST-diff-a-avg) ve standart sapması (SYST-diff-a-sd) elde edildi. Fraktal boyut (*fractal dimension - fd*) Euclid geometrisiyle ölçülemeyen bir boyut olarak, *kendine-benzerliğin (self-similarity)* bir ölçüsüdür ve aşağıda verilen denklemle hesaplanır:

$$FD = \text{Log}(\text{kendine benzer bileşenlerin sayısı}) / \log(\text{büyütme faktörü})$$

### 3.3.3.2. Verilerin fraktal boyutta analizi

Her bir muhtemel tahminleyici değişkenin sonuç (hasta olup olmama) üzerindeki bireysel etkisi, varyansların eşitliğinin Levene testi ile belirlendiği bağımsız t-test ile analizlenmiştir. Bu analize göre, bağımsız değişkenlerden sadece ikisinin (DIAST-sd ve DIAST-diff-a-fd) yanıt değişkeni üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır (P < 0.05). Burada da, t-test p değeri 0.2'den küçük olan tüm değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli regresyon analizi olarak *ileri adımlı ikili lojistik regresyon analizine (forward stepwise binary logistic regression)* tabi tutulmuştur.

#### 4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler **Tablo 4.1**'de görülmektedir. Yaş, cinsiyet, BMI değerleri açısından her iki grup benzer özellikteydi.

**Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri**

	AAA (n=35)	Kontrol (n=35)	p
Yaş (yıl) *	11.6±3.5	12.4±2.7	0.660
Kız: sayı (%)	17 (48.6)	15 (46.9)	0.631
Erkek: sayı (%)	18 (51.4)	20 (57.1)	0.631
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *	20±4.3	20.2±3.8	0.654

\* ortalama±SD

Ailesel Akdeniz ateşi tanısıyla çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri **Tablo 4.2**'de gösterilmiştir. Hastaların başvuru yakınma ve bulguları sıklık sırasına göre; karın ağrısı (% 82.9), ateş (%68.6), göğüs ağrısı (%25.7) ve döküntü (%8.6) idi. Hastalarımız 6-17 yaş arasında olup; ortalama tanı alma yaşı 8.5±4 (2-15) yıl idi. Çalışmaya alındıkları zaman diliminde hastalık süreleri, 5.6±2.8 (2-11) yıl arasındaydı. Egzersizi takip eden ilk 8 saatte ortaya çıkan özellikle alt ekstremitelerin kaslarını içeren ağrı (EUBA=Egzersizle uyarılan bacak ağrısı) şeklinde tanımlanan 'bacak ağrısı' hastaların % 45.7'sinde mevcuttu. Atak sıklıkları, ayda ortalama 1.2±1.9 (0-6) şeklindeydi. Kolşisin kullanım dozları, ortalama 0.96±0.29 (0,5-1.5) mg/gün arasında değişiyordu, ortalama kümülatif dozu 1051±886 (120-3200) mg arasındaydı. Hastaların %80'inde ilaç kullanımına uyum (komplians) iyiydi, ilaçlarını düzgün kullanıyorlardı. Ailevi Akdeniz Ateşi Pras skoru, ortalama 6.2±1.5 (4-10) olarak hesaplandı. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının %51,4'ünde, hastalık açısından aile öyküsü mevcuttu. Çalışmaya alındıkları dönemde inflamasyonu gösteren ortalama CRP değeri 2.4±4.3 mg/L idi.



**Tablo 4.2. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının klinik özellikleri**

<b>Klinik özellik</b>		
<b>Kategorik değişkenler</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Ateş varlığı	24	68.6
Karın ağrısı	29	82.9
Göğüs ağrısı	9	25.7
Döküntü	3	8.6
Artrit varlığı	10	28.6
Hasta kompliansı	28	80.0
Aile öyküsü varlığı	18	51.4
EUBA varlığı	16	45.7
M694V homozigot varlığı	6	17.1
<b>Sürekli değişkenler</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SD</b>
Tanı yaşı (yıl)	8.5	4.0
Hastalığın süresi (yıl)	5.6	2.8
İzlem süresi (yıl)	3.1	2.2
Kolşisin tedavi süresi(yıl)	3.1	2.1
Kolşisin dozu (mg)	0.96	0.29
Kümülatif doz (mg)	1051	886
Atak sayısı	1.2	1.9
Ciddiyet Skoru	6.2	1.5
CRP (mg/L)	2.4	4.3

\*EUBA: Egzersizle uyarılan bacak ağrısı

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının hepsine MEFV mutasyon analizi yapılmıştı, sonuçları **Tablo 4.3**'de gösterilmiştir. En sık görülen mutasyon tiplerinin M694V heterozigot (%7.1), M694V/M694V (%5.7), E148Q/P369S (%5.7) olduğu görüldü.

**Tablo 4.3. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarının genetik mutasyon analiz sonuçları**

Mutasyon tipi	Hasta sayısı	%
E148Q	1	1,4
E148Q/E148Q	1	1,4
E148Q/P369S	4	5,7
E148Q/R202Q	2	2,9
K695R	1	1,4
M680I/M680I	3	4,3
M694I/M694I	1	1,4
M694V	5	7,1
M694V/M680I	1	1,4
M694V/M694V	4	5,7
M694V/M694V/R202Q/R202Q	2	2,9
M694V/R202Q	2	2,9
M694V/R202Q/E148Q	1	1,4
M694V/R202Q/V726A	1	1,4
R202Q	3	4,3
R202Q/K695R	1	1,4
R202Q/ R202Q	2	2,9

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının 19 (%54.3)' unda disotonomi bulguları mevcuttu. Son bir ay içinde iki hastada vazovagal senkop öyküsü mevcuttu. Kontrol grubu, disotonomi bulguları göstermeyen, senkop tariflemeyen sağlıklı çocuk grubundan seçilmişti.

Treadmill egzersiz testi sonuçları **Tablo 4.4**'de gösterilmiştir. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında maksimal egzersiz hızına ulaşma (kronotropik yanıt) ortalama değerleri ile ve test sonrası kalp hızı toparlanma ortalama değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

**Tablo 4.4. Treadmill egzersiz testi sonuçları**

	AAA* (ortalama±SD)	Kontrol (ortalama±SD)	p
<b>Bazal KTA**</b>	105.8±13.2	105.1±15.6	0.850
<b>Maksimal KTA</b>	183.5±8	182.6±11	0.694
<b>Kronotropik yanıt</b>	77.6±13.9	77.4±13.8	0.943
<b>KHT1***</b>	43.6±12.7	43.7±12.4	0.955
<b>KHT2</b>	57.8±11.4	58.8±13.2	0.744
<b>KHT3</b>	63.6±12.6	65.1±13.2	0.667
<b>KHT4</b>	65.4±19.6	67±12.4	0.653
<b>KHT5</b>	69.6±12.6	69.8±12.9	0.948

\*AAA: Ailesel Akdeniz ateşi, \*\*KTA: Kalp Tepe Atımı, \*\*\*KHT: Kalp Hızı Toparlanması

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının klinik özellikleri ile KHT indeksi etkilenmesi arasındaki korelasyon birlikteliği incelendiğinde; hastalık süresi, hastalık ciddiyet skoru, kolşisin dozu ve kümülatif kolşisin dozu arttıkça KHT1, KHT2, KHT3, KHT4, KHT5 kalp hızlarında anlamlı oranda daha az düşmenin olduğu gözlemlendi (**Tablo 4.5**). Hastalığa ait faktörler ve kolşisin kullanımına bağlı olan faktörlerden hangisinin bağımsız olarak daha çok etkilediğini görebilmek için, çoklu regresyon analizi yapıldı. Ancak modelleme gruplarının her birinin etkileşimi olduğu için, tek bir faktöre bağlı etkilenme bu örnekleme grubu ile açıklanamadı.

Ailesel Akdeniz ateşi hastalık ciddiyet skoru ve atak sıklığı arttıkça efor testinde maksimal kronotropik yanıtta anlamlı azalma olduğu saptandı (r/p değerleri sırasıyla; **-0,396 / 0,018** ve **-0.426 / 0.012**). Hasta izlem süresi ve kolşisin kullanım süresi arttıkça treadmill egzersiz testinde ulaşılan maksimal kalp atım hızı anlamlı olarak azalmakta olduğu (r/p değerleri sırasıyla; **-0.402 / 0.017** ve **-0.408 / 0.015**), ancak hastalık ciddiyet skoru arttıkça pozitif düzeyde anlamlı etkilenme olduğu (**r: 0.370, p: 0.002**) bulundu.

**Tablo 4.5. AAA hasta klinik özellikleri ile KHT ve kronotropik yanıt korelasyon analizi**

	Hastalık süresi	İzlem süresi	Kolşisin kullanım süresi	Kolşisin dozu	Kolşisin kümülatif dozu	Atak sayısı	Ciddiyet skoru
<b>Maximum KTA</b>	-0.043 0,806	<b>-0.402</b> <b>0,017</b>	<b>-0.408</b> <b>0,015</b>	-0.039 0.825	-0.206 0,235	-0.155 0,381	<b>0.370</b> <b>0,002</b>
<b>Kronotropik yanıt</b>	-0.213 0,219	-0.271 0,115	-0.252 0,145	-0.296 0,084	-0.281 0,102	<b>-0.426</b> <b>0,012</b>	<b>-0.396</b> <b>0,018</b>
<b>KHT1</b>	<b>-0.378</b> <b>0,025</b>	-0.254 0,142	-0.253 0,143	<b>-0.545</b> <b>0,001</b>	<b>-0.372</b> <b>0,028</b>	<b>-0.334</b> <b>0,054</b>	<b>-0.337</b> <b>0,048</b>
<b>KHT2</b>	<b>-0.458</b> <b>0,006</b>	<b>-0.381</b> <b>0,024</b>	<b>-0.377</b> <b>0,025</b>	<b>0.597</b> <b>&lt;0,001</b>	<b>-0.482</b> <b>0,003</b>	<b>-0.318</b> <b>0,067</b>	<b>-0.494</b> <b>0,003</b>
<b>KHT3</b>	<b>-0.356</b> <b>0,036</b>	<b>-0.368</b> <b>0,029</b>	<b>-0.368</b> <b>0,03</b>	<b>-0.515</b> <b>0,002</b>	<b>-0.431</b> <b>0,01</b>	<b>-0.332</b> <b>0,055</b>	<b>-0.508</b> <b>0,002</b>
<b>KHT4</b>	<b>-0.353</b> <b>0,037</b>	<b>-0.438</b> <b>0,008</b>	<b>-0.435</b> <b>0,009</b>	<b>-0.469</b> <b>0,005</b>	<b>-0.489</b> <b>0,003</b>	-0.248 0,157	<b>-0.498</b> <b>0,002</b>
<b>KHT5</b>	<b>-0.318</b> <b>0,062</b>	<b>-0.343</b> <b>0,042</b>	<b>-0.339</b> <b>0,047</b>	<b>-0.583</b> <b>&lt;0,001</b>	<b>-0.435</b> <b>0,009</b>	<b>-0.343</b> <b>0,047</b>	<b>-0.475</b> <b>0,004</b>

*Üstteki değer r değeri, alttaki p değeridir*

\*KHT: Kalp Hızı Toparlanması

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında egzersiz testine başlangıçtaki kronotropik yanıt ile; KHT2, KHT3, KHT4, KHT5 anlamlı olarak pozitif korelasyon varken, KHT1 ile korelasyon bulunmadı (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6. AAA hastalarında KHT ve kronotropik yanıt korelasyonu**

KHT	p	r
<b>KHT1</b>	0.051	0.234
<b>KHT2</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.456</b>
<b>KHT3</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.501</b>
<b>KHT4</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.507</b>
<b>KHT5</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.522</b>

Tüm olgulara yapılan 24 saatlik Holter EKG incelemesinde, kalp hızı değişkenlik (KHD) parametrelerinin hasta grubuyla kontrol grubuna göre karşılaştırması **Tablo 4.7**'de görülmektedir. Ancak '**mean RR**' dışındaki KHD parametreleri ile istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamamıştır (Tablo 4.7). Kontrol grubu ile kıyaslandığında, mean RR düzeyleri ortalaması AAA hastalarında anlamlı olarak düşük bulunmuştur (*p*: **0.024**).

**Tablo 4.7. Kalp Hızı Değişkenlik (KHD) parametreleri**

<b>KHD parametresi</b>	<b>AAA (ortalama±SD)</b>	<b>Kontrol (ortalama±SD)</b>	<b>p</b>
<b>Mean RR (msn)</b>	<b>699±67</b>	<b>740±81</b>	<b>0.024</b>
<b>SDNN (msn)</b>	151±32	159±33	0.268
<b>SDNNi (msn)</b>	73±20	80±19	0.171
<b>SDANN (msn)</b>	130±31	135±31	0.543
<b>RMSSD (msn)</b>	60±28	65±24	0.447
<b>Trianguler index</b>	42±12	43±10	0.732
<b>QTc (msn)</b>	421±16	414±14	0.760
<b>QTd</b>	29±9	27±8	0.438

Yirmi dört saatlik Holter monitorizasyonunda hastaların %40'ında 50 atımı geçmeyen supraventriküler ekstrasvurular, %11,4'ünde 10 atımı geçmeyen ventriküler ekstrasvurular mevcuttu. Ancak kontrol gurubuyla kıyaslandığında (**Tablo 4.8**); istatistiksel olarak bir fark yoktu (*p*: 0.299).

**Tablo 4. 8. Holter monitorizasyonunda gruplara göre aritmi saptanması**

	<b>AAA sayı (%)</b>	<b>Kontrol sayı (%)</b>	
<b>Supraventriküler erken vuru</b>	14 (40)	8 (22.9)	* <i>p</i> : 0.299
<b>Ventriküler erken vuru</b>	4 (11.4)	5 (14.3)	
<b>Aritmi gelişmeyen</b>	17 (48.6)	22 (62.9)	

Ailesel Akdeniz ateşi hastalarının klinik özellikleri ve kalp hızı değişkenliği parametreleri korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde (**Tablo 4.9**); atak sayısı ile RMSSD arasında zayıf anlamlı negatif düzeyde korelasyon saptandı ( $r: -0.342, p: 0.048$ ), diğer parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır. Ailesel Akdeniz ateşi atak sayısı arttıkça, QTc'nin de anlamlı uzadığı bulundu ( $r: 0.360, p: 0.036$ ). Diğer kalp hızı değişkenleri ile anlamlı korelasyon birlikteliği bulunmadı.

**Tablo 4.9. AAA hasta klinik özellikleriyle KHD parametreleri korelasyon analizi**

	Hastalık süresi	İzlem süresi	Kolşisin kullanım süresi	Kolşisin dozu	Kolşisin kümülatif dozu	Atak sayısı	Ciddiyet skoru
<b>Mean RR</b>	-0.211 0,225	-0.031 0,859	-0.067 0,704	-0.011 0,950	-0.035 0,842	-0.195 0,270	0.035 0,841
<b>SDNN</b>	-0.069 0,692	0.184 0,290	0.146 0,401	-0.065 0,712	0.141 0,421	-0.243 0,167	0.179 0,303
<b>SDNNi</b>	-0.158 0,364	0.167 0,338	0.124 0,477	-0.115 0,509	0.054 0,760	-0.247 0,159	0.120 0,491
<b>SDANN</b>	-0.057 0,746	-0.118 0,498	0.092 0,598	-0.118 0,499	0.094 0,590	-0.237 0,176	0.098 0,574
<b>RMSSD</b>	-0.168 0,334	0.117 0,502	0.080 0,648	-0.247 0,153	-0.010 0,956	<b>-0.342</b> <b>0,048</b>	0.015 0,930
<b>Triangular index</b>	-0.113 0,520	0.114 0,516	0.072 0,679	0.201 0,248	0.153 0,380	-0.072 0,685	0.104 0,279
<b>QTc</b>	-0.027 0,887	-0.158 0,364	-0.164 0,347	-0.089 0,610	-0.198 0,254	<b>0.360</b> <b>0,036</b>	0.674 0,070
<b>QTd</b>	-0.014 0,936	-0.082 0,638	-0.0103 0,555	0.153 0,381	-0.003 0,985	-0.039 0,829	-0.005 0,970

*Üstteki değer r değeri, alttaki p değeridir*

\*KHD: Kalp Hızı Değişkenliği

Tüm olgulara yapılan tilt-table testi sonuçları değerlendirildiğinde (**Tablo 4.10**); hasta ve kontrol grubu arasında vazovagal reaksiyon geliştirme açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0.356).

**Tablo 4.10. Tilt table testi sonuçları kıyaslaması**

Vazovagal senkop	AAA Sayı (%)	Kontrol Sayı (%)	*p: 0.356
Pozitif	8 (22.9)	5 (14.3)	
Negatif	27 (77.1)	30 (85.7)	

Tilt testinde vazovagal reaksiyon gelişmesi ve AAA hasta özellikleri arasında ilişki açısından değerlendirildiğinde (**Tablo 4.11**); fiziksel egzersizle uyarılan bacak ağrısı (EUBA) tanımlayan hastalarda anlamlı vazovagal senkop gelişmiştir (**p: 0.013**). Ailesel Akdeniz ateşi hastalarına ait diğer parametreler olan hastalık süresi, hastalığın klinik manifestasyonları, kolşisin dozu ve kümülatif dozu, atak sıklığı, hastalık ciddiyet skoru ve M694V mutasyonu varlığı ile vazovagal senkop gelişme arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı (**Tablo 4.11**).

**Tablo 4.11. Vazovagal reaksiyon ve AAA hasta klinik özellikleri karşılaştırması**

AAA parametresi	p	AAA parametresi	p
Hastalık süresi	0.658	M694V homozigotluğu	0.602
Tanı yaşı	0.124	Komplians	0.268
İzlem süresi	0.576	EUBA	<b>0.013</b>
Kolşisin dozu	0.384	Aile öyküsü	0.691
Kümülatif doz	0.985	AAA skoru	0.524
Kolşisin süresi	0.603	Atak sayısı	0.485

\*EUBA: Egzersizle uyarılan bacak ağrısı

Tilt-table testi boyunca yapılan hemodinamik ölçümlerde zamansal eğri üzerinde fark olup olmadığını görebilmek için *'fraktal boyut'* analizi yapıldı (Tablo 4.12). Bu analize göre; tilt testi boyunca hastaların diastolik tansiyon değerlerinin SD'lerinde ve fractal dimension analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla  $p: 0.034$  ve  $p: 0.016$ ). Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında bu değer, kontrol grubuna göre daha düşüktü. Diğer ölçümlerde ise anlamlılık saptanmadı.

**Tablo 4.12. Tilt testi boyunca 'fraktal boyut' analizi**

Tilt-table testi değişkenleri	AAA (n=35)		Kontrol (n=35)		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
SYST-avg	104,175	6,889	106,286	7,365	Ns
SYST-sd	5,527	1,802	5,740	1,769	Ns
SYST-diff-c-avg	0,005	0,030	0,019	0,037	Ns
SYST-diff-c-sd	0,053	0,017	0,055	0,018	Ns
SYST-diff-a-avg	0,042	0,017	0,049	0,021	Ns
SYST-diff-a-sd	0,040	0,017	0,044	0,016	Ns
SYST-diff-a-fd	1,267	0,024	1,276	0,023	Ns
DIAST-avg	66,233	6,895	67,014	5,714	Ns
DIAST-sd	7,246	2,726	8,755	2,518	0,034
DIAST-diff-c-avg	0,067	0,082	0,100	0,089	Ns
DIAST-diff-c-sd	0,121	0,056	0,147	0,054	Ns
DIAST-diff-a-avg	0,111	0,044	0,137	0,056	Ns
DIAST-diff-a-sd	0,107	0,052	0,130	0,057	Ns
DIAST-diff-a-fd	1,320	0,032	1,345	0,042	0,016
ME-avg	78,664	6,216	80,843	5,224	Ns
ME-sd	6,241	2,086	7,096	1,914	Ns
ME-diff-c-avg	0,059	0,076	0,060	0,046	Ns
ME-diff-c-sd	0,083	0,031	0,094	0,027	Ns
ME-diff-a-avg	0,085	0,064	0,083	0,031	Ns
ME-diff-a-sd	0,069	0,030	0,080	0,029	Ns
ME-diff-a-fd	1,300	0,026	1,307	0,025	Ns
HR-avg	90,169	8,545	91,507	10,905	Ns
HR-sd	12,287	5,283	13,223	5,629	Ns
HR-diff-c-avg	0,151	0,077	0,189	0,119	Ns
HR-diff-c-sd	0,161	0,076	0,182	0,100	Ns
HR-diff-a-avg	0,160	0,074	0,199	0,116	Ns
HR-diff-a-sd	0,152	0,076	0,171	0,101	Ns
HR-diff-a-fd	1,315	0,023	1,323	0,026	Ns

\*NS:  $p < 0.05$ , SYST: sistolik, DIAST: diastolik, ME: median, HR: Heart rate, fd: fractal dimension,

avg: average, diff: difference, curr: current, abs: absolute



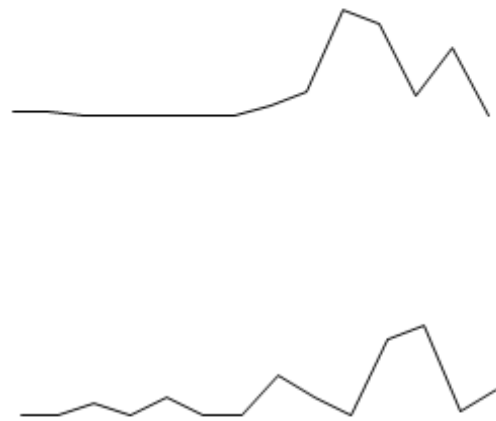
Tilt-table testinde kaydedilen dinamik ölçümlerle yapılan fractal boyut analizinin sonucuna göre, istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ) iki değişkeni içeren bir regresyon eşitliği elde edilmiştir. Bu iki değişkenin bir fonksiyonu olarak KQRS'nin hesaplanmasını mümkün kılan denklem aşağıda verilmiştir:

$$\text{KQRS} = 42.582 - 24.556X(\text{Diastolik tansiyon-diff-a-fd}) - 0.125X(\text{median tansiyon-avg})$$

Bu denkleme göre, hasta ve sağlıklılarda KQRS grup ortalamaları sırasıyla  $0.334 \pm 0.762$  ve  $-0.549 \pm 1.09$ 'dur ( $p: 0.001$ ). Denklemle dayanarak hasta ve hasta olmayan grupları ayırt edecek en iyi skor eşik değeri, MATLAB ortamında yazılan bir *deneme-yanılma* algoritması ile belirlenmiştir. Buna göre, en iyi eşik değeri 0.01 ile 0.1 arasında olabilmektedir. Stabilitenin açısından eşik değeri orta değer olarak (0.05) alınması uygun olacaktır. Bu eşik değerine göre, skor denkleminin duyarlılığının %74 ve özgüllüğünün %77 olduğu hesaplanmıştır. Şekil 3.1. de bir hasta üzerinden verilerin zamansal eğrisi üzerinden yapılan fraktal boyut analizi görülmektedir.

**Şekil 3.1. Fraktal boyut analizi**

SYST-diff-a	DIAST-diff-a	ME-diff-a	HR-diff-a
0.028037383	0.073529412	0.02	0.089888
0.028037383	0.02	0.02	0.022472
0.02	0.044117647	0.041666667	0.02
0.02	0.044117647	0.02	0.02
0.02	0.191176471	0.055555556	0.033708
0.02	0.058823529	0.02	0.022472
0.02	0.02	0.02	0.02
0.037383178	0.25	0.097222222	0.134831
0.065420561	0.147058824	0.055555556	0.258427
0.224299065	0.02	0.02	0.179775
0.196261682	0.117647059	0.166666667	0.134831
0.056074766	0.161764706	0.194444444	0.157303
0.14953271	0.029411765	0.027777778	0.202247
0.02	0.25	0.069444444	0.179775



\*Şekilde olduğu gibi tilt-table testi boyunca kaydedilen dinamik ölçümlerin fraktal boyut analizi için zaman eğrileri oluşturulmuştur

Tüm olgulara yapılan transtorasik ekokardiyografi (TTE) incelemesi sonuçları **Tablo 4.13'**de görülmektedir. LVEDd ölçümü, EF (%) değeri ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümleri ortalamaları kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak perikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçüm ortalamaları kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (*p*: **0.024**).

**Tablo 4.13. Çalışma ve Kontrol Grubunun Transtorasik Ekokardiyografi Sonuçları**

	AAA (ortalama±SD)	Kontrol (ortalama±SD)	P
LVEDd (cm)	4.07±0.38	4.22±0.38	0.122
EF (%),	72.3±6.2	71±5.4	0.374
Perikard kalınlığı (mm)	4.96±1	4.3±1.1	<b>0.024</b>
Epikardiyal yağ dokusu (mm)	4.6±0.9	4.1±0.97	0.075

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümü ve AAA hasta klinik özellikleri korelasyonu incelendiğinde (**Tablo 4.14**); sadece hasta yaşı ve kolşisin dozu ile pozitif düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. Hastalık süresi, tanı gecikme süresi, atak sayısı ve hastalık ciddiyet skoru ile korelasyon saptanmadı. Hasta yaşı arttıkça, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümünün korele arttığı görüldü (*r*: **0.587**, *p*:**<0.001**). Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arttıkça, daha yüksek dozda kolşisin kullanıldığı bulundu (*r*: **0.436**, *p*: **0.009**).

**Tablo 4.14. Epikardiyal yağ dokusu ve AAA hasta klinik özellikleri korelasyonu**

Klinik parametreler	p	r
Hastalık süresi	0.192	-0.006
Hasta yaşı	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.587</b>
Tanı gecikme süresi	0,761	0,053
Kolşisin dozu	<b>0.009</b>	<b>0.436</b>
Kümülatif kolşisin dozu	0.609	0.090
Atak sayısı	0.167	0.243
Ciddiyet skoru	0.654	0.078

Epikardiyal yağ dokusu ölçümü ve treadmill egzersiz testine yanıt olarak kalp hızı toparlanma indeksleri arasında korelasyon analizi yapıldığında; birinci dakikadan beşinci dakikaya kadar olan kalp hızı toparlanma indekslerinde anlamlı negatif korelasyon olduğu bulundu (**Tablo 4.15**). Ancak test başlangıcındaki kronotropik yanıt ve maksimum kalp hızları ile aralarında korelasyon bulunmadı.

**Tablo 4.15. Epikardiyal yağ dokusu ve Kalp Hızı Toparlanma (KHT) indeksleri korelasyon analizi**

<b>KHT</b>	<b>p</b>	<b>r</b>
<b>Maksimum KTA</b>	0.680	0.050
<b>Kronotropik yanıt</b>	0.691	0.048
<b>KHT1</b>	<b>0.001</b>	<b>-0.403</b>
<b>KHT2</b>	<b>0.010</b>	<b>-0.308</b>
<b>KHT3</b>	<b>0.043</b>	<b>-0.243</b>
<b>KHT4</b>	<b>0.036</b>	<b>-0.251</b>
<b>KHT5</b>	<b>0.040</b>	<b>-0.246</b>

Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı ölçümleri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında korelasyon birlikteliği analizi yapıldığında; sadece RMSSD ile aralarında anlamlı negatif korelasyon bulundu ( $r: -0.276$ ,  $p: 0.05$ ). Diğer kalp hızı ölçüm parametreleriyle korelasyon birlikteliği saptanmadı (**Tablo 4.16**).

**Tablo 4. 16. Epikardiyal yağ dokusu ve Kalp Hızı Değişkenliği (KHD) parametreleri arasında korelasyon analizi**

<b>KHD</b>	<b>p</b>	<b>r</b>
<b>SDNN</b>	0.672	0.052
<b>SDNNi</b>	0.243	-0.142
<b>SDANN</b>	0.365	0.110
<b>RMSSD</b>	<b>0.05</b>	<b>-0.276</b>
<b>Trianguler indeks</b>	0.092	0.203
<b>Mean RR</b>	0.590	-0.06

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışma, çocukluk çağı AAA hastalarında kardiyovasküler otonom fonksiyonların değerlendirildiği ilk çalışmadır. Kardiyak otonom fonksiyonlar; kalp hızı değişkenliği, kalp hızı toparlanma indeksi, QT dispersiyonu, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümü ve tilt-table testi uygulanarak birden çok parametre ile değerlendirilmiştir. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında kalp hızı değişkenliği ve tilt testindeki bazı hemodinamik ölçümler sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Kardiyovasküler otonom disfonksiyon varlığının; hastalık süresi, ciddiyeti, atak sıklığı ve kolşisin dozu gibi bazı faktörlerle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, çocukluk yaş grubundaki AAA hastalarında subklinik disotonomi bulgularının başladığını düşündürmüştür. Bu amaçla tamamı erişkin AAA hastalarında yapılmış diğer çalışmalar, Tablo 4.1' de görülmektedir.

**Tablo 5.1. AAA hastalarında kardiyovasküler otonom etkilenmeye dair çalışmalar**

<b>Ekip</b>	<b>Çalışma Grubu</b>	<b>Kullanılan parametre</b>	<b>Sonuç</b>
<b>Canpolat ve ark, 2012</b>	38 Hasta 34 Kontrol	<ul style="list-style-type: none"><li>• KHD(24 saatlik)</li><li>• KHT</li><li>• QTd</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gecikmiş KHT</li><li>• Azalmış KHD</li><li>• QTd: Normal</li></ul>
<b>Ardıç ve ark, 2011</b>	38 Hasta 35 Kontrol	<ul style="list-style-type: none"><li>• KHT</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gecikmiş KHT</li></ul>
<b>Nussinovitz ve ark, 2011</b>	34 Hasta 34 Kontrol	<ul style="list-style-type: none"><li>• KHD (Tilt-Table testi süresince)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Normal KHD</li></ul>
<b>Rozenbaum ve ark, 2004</b>	55 Hasta 23 Kontrol	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tilt-table test</li><li>• KVRS</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vazovagal reaksiyon hastalarda pozitif (%18.1)</li><li>• KVRS&gt;3.25 ise disotonomi ile ilişkili</li></ul>
<b>Rozenbaum ve ark, 2002</b>	40 Hasta 25 Kontrol	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tilt-table test</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vazovagal reaksiyon hastalarda pozitif (%17.1)</li><li>• Tilt sırasında kalp hızı yanıtı daha yüksek (p:0.02)</li></ul>

\*KHT: Kalp Hızı Toparlanma, KHD: Kalp Hızı Değişkenliği, KVRS: Kardiyovasküler reaktivite skoru, QTd: QT dispersiyonu

Kalp hızı toparlanma indeksi ölçümü, kardiyak otonom etkilenmeyi göstermesi açısından önerilen testlerden biridir. Egzersiz testinde başlangıçtaki kronotropik yanıtın sempatik aktivasyon sorumludur. Egzersiz sonrası kalp hızının normale inme sürecinde; erken dönemde (ilk 30 saniye-1 dakika) parasempatik sistem aktivasyonu, geç dönemde (2. dakika sonrası) ise parasempatik aktivasyona ek olarak sempatik sistem aktivasyonunun geri çekilmesi sorumlu tutulmuştur (106, 107). Egzersiz sonrası düşük KHT saptanması, sempatik/parasempatik sistem dengesizliğini yansıtan bir parametre olabileceği öne sürülmüştür (100, 101). Çalışmamızda treadmill egzersiz testinde; kontrol ve hasta grubu karşılaştırıldığında kronotropik yanıt ve egzersiz sonrası 1-5 dakikalar arasındaki kalp hızı toparlanma ölçümleri (KHT1, KHT2, KHT3, KHT4, KHT5) arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmamıştır. Ancak Ardıc ve arkadaşlarının erişkin AAA hastalarında yaptıkları çalışmada; kronotropik yanıtta kontrol grubuyla fark olmayıp kalp hızı toparlanma değerlerinde anlamlı düşüklük saptamışlardır (28). Benzer şekilde Canpolat ve arkadaşlarının erişkin AAA hastalarında yaptıkları çalışmada ise; kronotropik yanıtta fark olmayıp kalp hızı toparlanma indeksleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (29). Kalp hızı toparlanma indeksine göre karşılaştırma yapılan bu çalışmalar sonucunda, erişkin dönemdeki amiloidoz geliştirmemiş olan AAA hastalarında da kardiyak disotonomisite bulguları gelişebileceği vurgulanmıştır (28, 29). Erişkin AAA hastalarında yapılan bu çalışmalarda; kalp hızı toparlanma etkileniminin hastalığın süresiyle daha çok ilişkili olduğu bulunmuştur (28, 29). Çalışmamızda bu sonuca benzer şekilde; hastalık süresi, izlem süresi, atak sayısı ve hastalık ciddiyet skoru arttıkça kalp hızı toparlanma indeksleri anlamlı olarak düşük bulundu. Aynı zamanda erişkin AAA çalışmalarından farklı olarak; kolşisin dozu, kümülatif kolşisin dozu ve kolşisin kullanma süresi ile de anlamlı olarak kalp hızı toparlanma indekslerinde düşüklük saptandı. Hem hastalıkla ilişkili faktörler hem de kolşisin kullanımı ile ilgili kalp hızı toparlanma indeksi etkilenimi görüldüğü için, çoklu regresyon analizi yapıldı. Ancak her iki faktöre ait parametrelerin de kalp hızı toparlanma indekslerini etkilediği ve sadece tek bir faktöre bağlı etkilenme olmadığı saptandı. Daha önce yapılan deneysel ve klinik çalışmalardaki sonuçlar incelendiğinde; hem kolşisinin hem de hastalığa bağlı faktörlerin kardiyak otonom disfonksiyon patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (33, 34,37, 48, 49, 79, 80, 81, 83).

Ailesel Akdeniz ateşinde hastalık patogenezine bağlı kardiyak otonom sistemin etkilenmesine dair birçok mekanizma öne sürülmüştür. Metaraminol provokasyon testi ile AAA atağının tetiklenmesi, patogenezde anormal katekolamin metabolizması varlığını

desteklemektedir (33, 34, 35). Kronik inflamatuvar romatolojik hastalıklarda, Pitiüter Adenilat Siklaz Aktive edici Peptit (PACAP) aktivasyonu sonucu adrenal medulladan katekolamin salınımının etkilenmesi ve böylelikle sempatik sistemde aşırı aktivasyon olurken parasempatik aktivasyonun baskılandığı gösterilmiştir (48, 49). Böylelikle inflamasyonda sorumlu lökositlerin serozal boşluğa göçünde itici güç etkisi gösteren ve katekolaminler tarafından sürdürülen kapiller hidrostatik basıncın etkilendiği bildirilmiştir (37). Hipotalamus ve beyin sapındaki kardiyak otonom düzenlemeyi sağlayan nöronların PACAP aktivasyonu sonucu etkilenerek kardiyak reflekslerin bozulmasına neden olduğu saptanmıştır (46, 47, 48, 49). Tüm bu çalışmalar; hastalığın patogeneze ait faktörler sonucunda, kardiyak otonom etkilenmenin olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kolşisin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda da kardiyak otonom reflekslerin etkilendiği gösterilmiştir. Kolşisin mikrotübül fonksiyonunu bozduğu için adrenal medulladan katekolamin salınımını azalttığı bulunmuştur (79). Kolşisin hipotalamustaki otonom düzenleyici nöronlar üzerinde nörotoksik etkili olduğu saptanmıştır (83, 84). Mikrotübüller, düz kas hücrelerinin kontraksiyonunda görevli olduğu için, bunların kolşisinle depolimerizasyonu vazomotor tonusun etkilenmesine yol açmaktadır (79, 80). Kolşisin ventriküler miyositler üzerine semptomimetik etkisi olup muskarinik etkiyi baskıladığı ve böylelikle hem kardiyak mekanoreseptörlerin uyarılabilirliğini etkilediği hem de aritmi oluşumuna meyil oluşturduğu gösterilmiştir (81, 82). Tüm bu bahsedilen mekanizmalar sonucunda, hem hastalığa bağlı hem de kolşisin kullanımıyla kardiyovasküler otonom fonksiyonlarda etkilenme olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda treadmill egzersiz testi başlangıcındaki kronotropik yanıtta artış ile hastalık ciddiyet skoru ve atak sıklığı artışının korele olduğu saptandı. Kronotropik yanıtta bu etkilenme, hastalığın patogenezinde olduğu gösterilen sempatik aktivasyondaki artış ile açıklanabilir (48, 49). Bunun yanı sıra, çalışmamızda kolşisin dozunun kronotropik yanıt üzerine etkisi olmadığı bulundu. Bu çalışmada kolşisin dozu arttıkça kalp hızı toparlanma indekslerinde azalma olduğunun saptanması; ventriküler miyositlerdeki parasempatik aktivitenin baskılandığı yönündeki çalışmaları desteklemektedir (81, 82).

Kardiyak otonom etkilenmeyi gösterebilmek için önerilen bir diğer test ise, kalp hızı değişkenliği ölçümüdür. Kalp hızı değişkenliği ölçümü, sempatik ve parasempatik sistemin kalp hızı üzerindeki etkilerini gösteren güvenilir otonomik bir testtir (86). Zaman bağımlı KHD parametrelerinden mean RR ve SDNN toplam 24 saatlik süredeki kalp hızı değişkenliğini, RMSSD ise parasempatik etkilenme ile oluşan vagal tonusu göstermektedir (90). Çalışmamızda bakılan kalp hızı değişkenliği parametreleri (SDNN, SDNNi, SDANN,

RMSSD, Trianguler indeks) ile kontrol ve hasta grubu arasında bir fark saptanmadı. Sadece mean RR değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Mean RR, 24 saatlik Holter-EKG ölçümünde artefaktlar ve aritmiler çıkarıldıktan sonraki tüm iki 'R' dalgası arasındaki sürelerinin ortalaması olarak hesaplanır. Canpolat ve arkadaşlarının erişkin AAA hastalarında yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre, SDNN, SDANN ve RMSSD gibi kalp hızı değişkenliği parametrelerinde anlamlı azalma olduğu; ancak mean RR değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (29). Nussinovitch ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise; tilt-table testi boyunca supin pozisyon ve ayaktayken ölçülen kalp hızı değişkenliği parametrelerinde kontrollere göre bir fark bulunmamıştır (30).

Çalışmamızda; atak sayısı arttıkça hastaların kalp hızı değişkenlik parametrelerinden RMSSD değerinde anlamlı azalma olduğu saptandı. Önceki çalışmalar sonucunda; RMSSD'nin daha çok parasempatik sistem etkilenimini gösteren bir parametre olduğu konusunda ortak görüş vardır (90, 91). Bu bilgi göz önüne alınarak değerlendirildiğinde; atak sıklığı arttıkça hasta grubumuzda parasempatik baskılanmanın daha belirgin hale geldiği görüldü. Daha önce yapılan erişkin çalışmalarında ise sadece hastalık süresi ile korele olarak kalp hızı değişkenliği parametrelerinde azalma olduğu söylenmiştir (24, 25, 29). Çalışmamızda ise; hastalık süresinde artış ile kalp hızı değişkenliğinde azalma saptanmadı.

Kalp hızı değişkenlik ölçümlerinden sayılabilecek bir başka parametre ise QT dispersiyonudur. QT dispersiyonu (QTd) ; EKG de minimal QT uzunluğu ile maksimal QT uzunluğu arasındaki fark olarak hesaplanır (95). Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında artmış QT dispersiyonu varlığı ile ventriküler aritmilerin ilişkili olduğu bulunmuştur ve artmış inflamasyonun bir göstergesi olarak sayılmıştır (96, 97). Çalışmamızda QT dispersiyonunda ve aritmi gelişiminde kontrollere göre farklılık saptanmamıştır. Akçay ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada QTd; AAA hastalarında kontrollere göre uzamış olarak bulunmuştur (19). Canpolat ve arkadaşlarının çalışmasında ise QTd kontrollere göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (15). Bu çalışmalardan farklı olarak; amiloidozla komplike olmamış erişkin AAA hastalarında yapılan bazı çalışmalarda ise sonuçlarımıza benzer olarak, QTd kontrollere göre farklı bulunmamıştır (98, 99).

Hastalarımızın 24 saatlik Holter EKG incelemelerinde; %40'ında 50 atımı geçmeyen supraventriküler ekstrasistol, %11,4'ünde 10 atımı geçmeyen ventriküler ekstrasistol mevcuttu. Anti-aritmik gereksinimi olabilecek aritmi saptanmadı. Çalışmamızda hastalarda saptanan aritmi oranları, kontrollerden farklı değildi. Bu sonuç; çocukluk çağı AAA

hastalarında hastalığa bağlı ciddi aritmi gelişme olasılığının yüksek olmadığını düşündürdü. Daha önce yapılan çalışmalarda erişkin dönem AAA hastalarında, kardiyak otonom sistem etkilenimi ile hayatı tehdit edici aritmilerin görülebileceği vurgulanmıştır (17, 18, 19, 20). Çalışmamızın sonuçları çocukluk çağı AAA hastalarında, kardiyovasküler otonom disfonksiyona bağlı patolojik aritmilerin erişkinlerde saptanılan kadar gelişmediğini düşündürdü.

Disotonomi bulgularını ortaya çıkarmak ve varlığını araştırmak için kullanılan bir diğer test, tilt-table testidir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında, tilt-table testinde vazovagal reaksiyon gelişme açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. Rozenbaum ve arkadaşlarının erişkin AAA hastalarında yaptıkları bir çalışmada, hasta grubunda %18.1 vazovagal reaksiyon gelişmişti ve kontrol grubuna göre disotonomisite gelişmesi anlamlıydı (25). Çalışmamızda hastalığın süresi, atak sayısı, ciddiyet skoru ve MEFV mutasyon tipi ile vazovagal reaksiyon gelişimi arasında ilişki bulunmadı. Ayrıca hastalığın klinik özelliklerden karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve döküntü varlığı ile vazovagal reaksiyon gelişmesi arasında da anlamlı ilişki bulunmadı. Bununla birlikte, fiziksel egzersizle ortaya çıkabilen bacak ağrısı olan hastalarda daha fazla vazovagal reaksiyon geliştiği görüldü. Uzun süre ayakta kalma gibi durumlarda AAA hastalarında ayaklarda hassasiyet, şişkinlik gelişmesi ve alt ekstremitedeki kapiller hidrostatik basıncın artışı olduğu gösterilmiştir (139). Bu durum katekolamin metabolizmasındaki bozuklukla ilişkilendirilmiştir (36). Çalışmamızda, uyarılabilen bacak ağrısı tarifleyen hastalarda tilt-table testinde daha fazla vazovagal reaksiyon geliştiğinin gözlemlenmesi de bu mekanizmayla açıklanabilir. Tilt-testi sırasında ayakta beklerken alt ekstremitede artan hidrostatik basınç ile kalbe geri dönen kan miktarında ani azalma olmakta ve Bezold-Jarish refleksini tetikleyerek vazovagal reaksiyon gelişmesini kolaylaştırabilmektedir (139, 140).

Çalışmamızda tilt-table testi, 30 dakikalık zaman içinde tekrarlayan tansiyon arteriyel ve kalp hızı değerlerinin kaydedildiği dinamik bir ölçüm testi olduğu için '*fraktal boyut*' analizi yapılmıştı. Bu analiz, zamansal eğri üzerinde oluşan grafikler arasında boyutsal farkların incelendiği bir testtir. Çalışmamızda; tilt testi boyunca hasta grubunun diyastolik tansiyon *fraktal boyut* farkı ve diyastolik tansiyon ortalama standart derivasyon değerleri, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulundu. Tilt testi sırasında ayakta dik duruken alt ekstremitede göllenme artmaktadır. Bu periferik göllenmenin sağlıklı kontrol grubuna göre, AAA hastalarında daha belirgin olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (139). Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında tilt testi sırasındaki diyastolik tansiyon değerlerinin daha düşük



bulunması, alt ekstremitelerde artan hidrostatik basınç nedeniyle kalbe geri dönen kan miktarını azalmasının bir sonucu olarak gelişebileceği düşünüldü.

Tilt-table testindeki ölçümlerin fraktal boyut analiziyle geliştirilen kardiyovasküler reaktivite skoru (KVRS), hastalarda disotonomi göstergesi olarak kullanılabileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda fraktal boyut analiziyle KVRS geliştirildi. Skor değeri  $>0.05$  olan çocuk hastalarda disotonomi açısından %74 duyarlılık, %77 özgüllük olduğu saptandı. Rozenbaum ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; erişkin AAA hastalarında KVRS  $>3.25$  ise disotonomi açısından %98 duyarlılık, %100 özgüllük olarak bulunmuş ve hastaların %18.1'inde disotonomi bulguları geliştiği gösterilmiş (25). Ancak bahsedilen bu çalışmada tilt-table testi boyunca, erişkin kontrollerin hiç birinde vazovagal reaksiyon gelişmemişti. Bu da skorun duyarlılığını artırdığı düşünülebilir. Naschitz ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise erişkin AAA hastalarında KVRS: -0.27 eşik değerine göre duyarlılık % 90.1 ve özgüllük % 75.4 olarak bulunmuş (146). Çocuklarda kardiyovasküler otonom etkilenmeyi gösterebilmesi açısından KVRS, erişkinlerde gösterildiği kadar duyarlılığı yüksek bulunmamasına rağmen çocuk hastalarda da kullanılabilir.

Çalışmamızda kardiyak mekanik fonksiyonların göstergesi olarak; transtorasik ekokardiyografi incelemesinde sol ventrikül end diastolik çapı (LVEDd), ejeksiyon fraksiyonu (EF) kullanılmıştır. Her iki ölçümde kontrollere göre bir fark bulunmamıştır. Bu da bize, çocukluk çağı AAA hastalarında mekanik olarak kardiyak fonksiyonların etkilenmediğini göstermektedir. Çalışmamızdakine benzer sonuçta; 2011'de Ardıc ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (28) ve 2012'de Canpolat ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (29); LVEDd ölçümü kardiyak otonom etkilenme göstergesi olarak anlamsız bulunmuştu. Çalışmamızda kardiyak mekanik fonksiyonlar etkilenmemiş olmasına rağmen, CRP ve hastalık ciddiyet skoru ile EF ölçümü arasında negatif anlamlı korelasyon bulunması; devam eden subakut inflamasyonun kardiyak mekanik fonksiyonları etkileyen bir faktör olduğuna dair yapılan erişkin çalışmalarını desteklemektedir (134, 135, 136).

Epikardiyal yağ dokusu, kardiyak fonksiyonları önemli derecede etkileyen birçok biyoaktif molekülleri üreten metabolik olarak aktif bir organ olarak kabul edilmektedir (127, 128, 129). Miyokardiumu, kardiyak pleksus nöronlarını ve koroner arter yanıtlarını etkileyen adiponektin ve birçok inflamatuvar sitokin üretmektedir (125). Kronik inflamasyonda, adipositlerden sitokin üretimi de artmaktadır ve böylelikle epikardiyal yağ dokusu kalınlığı da artmaktadır. Epikardiyal yağ dokusundaki artışın, kardiyovasküler otonom refleksleri

etkileyen bir faktör olduğu düşünülmektedir (141, 142, 143). Daha önce metabolik sendrom, ateroskleroz ve hipertansiyonlu erişkin hastalarda epikardiyal yağ dokusu ile kardiyak otonom fonksiyonların negatif korele bir şekilde etkilendiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (141, 142, 143, 144, 145). Ancak bu ilişkiyi AAA hastalarında gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda epikardiyal yağ dokusu ölçümünde, kontrollere göre farklılık saptanmadı. Ancak AAA hastalarında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arttıkça, kalp hızı toparlanma indekslerinin azaldığı bulundu. Bu da epikardiyal yağ dokusu kalınlığı artışı ile parasempatik aktivitede baskılanmanın daha belirgin olduğunu düşündürdü. Yine bu bulguyu destekler şekilde; kalp hızı değişkenliği ölçüm parametrelerinden parasempatik sistem etkilenmesini gösteren RMSSD'nin azalması ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı artışının korele olduğu saptandı. Çalışmamızda saptanan bu sonuçlar, epikardiyal yağ dokusunun artışının kardiyak parasempatik sistem aktivasyonunu baskıladığına dair yapılan önceki çalışmaları desteklemektedir (130, 131, 132).

Sonuç olarak; çalışmamızda çocukluk yaş grubu AAA hastalarında kontrol grubuyla kıyaslandığında bazı kardiyak otonom testlerde etkilenme olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etkilenme, erişkin dönemdeki AAA hastalarında gösterildiği kadar belirgin değildir. Hastalık süresi, atak sıklığı ve hastalık ciddiyet skoru arttıkça, kardiyak otonom sistemde daha çok etkilenme olduğu gösterilmiştir. Erişkin dönem çalışmalarına ek olarak; kolşisin tedavisinin de doz bağımlı olarak kardiyak otonom etkilenmede rol oynayabileceği bulunmuştur. Kardiyak otonom fonksiyonları değerlendirmek için kullanılan her bir testin, bir diğerini tamamlayıcı özellikte olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle günlük aktiviteleri taklit ederek yapılan tetikleyici otonom testlerin tümü birlikte değerlendirilmelidir. Disotonomisite bulguları gösteren AAA hastalarında, kardiyak otonom sistem etkilenimini gösteren güvenilir ve non-invaziv testlerden; kalp hızı değişkenliği ölçümü, kalp hızı toparlanma indeksi, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümü ve tilt-table testinin kullanımının yararlı olabileceği saptanmıştır. Belirgin kardiyak disotonomisite bulguları tariflemeyen AAA hastalarında bile subklinik kardiyak tutulum olabileceği ve bu tutulumun yukarıda sayılan otonom testlerle ortaya çıkarılabileceği gösterilmiştir. Kardiyak disotonomi saptanan hastalara, günlük aktivitelerini düzenleyici bazı basit tedbirler anlatılarak bu bulguların önlenmesi ve ilerlememesi sağlanabilir.

Çalışmanın kısıtlılıklarını incelediğimizde;

- Hastalar AAA tanısı aldıktan sonra hemen kolşisin başlandığı için, kolşisin kullanırken yapılan bu testler, kolşisin başlanmadan önce yapılamamıştır. İlaç öncesi ve sonrası kardiyak otonom testler yapıp karşılaştırmalar bu sonuçlara göre yapılacak olursa, kolşisine bağı etkilenme olup olmadığı hakkında daha net bilgi verilebilir.
- Prospektif bir çalışma yapıp, hastaların takibinde kardiyovasküler disotonomi bulguları geliştiren ve geliştirmeyen hasta grupları kendi içinde karşılaştırmaları yapılarak bunu etkileyen faktörler daha net ortaya konabilir.

## 6. SONUÇLAR

1. Kalp hızı toparlanma indeksi ile hastalık süresi, atak sayısı, hastalık ciddiyet skoru, kolşisin günlük dozu ve kümülatif dozu arasında; negatif korelasyon mevcuttu
2. Egzersiz testine kronotropik yanıt ile, atak sayısı ve hastalık ciddiyet skoru arasında negatif korelasyon mevcuttu
3. Kalp hızı değişkenliği ölçüm parametrelerinden mean RR, kontrole göre anlamlı uzundu ( $p: 0.024$ ).
4. Hastalık atak sayısı ile kalp hızı değişkenliği parametrelerinden olan RMSSD arasında zayıf anlamlı negatif düzeyde korelasyon saptandı ( $r: -0.342, p: 0.048$ ).
5. Ailesel Akdeniz ateşi atak sayısı arttıkça, QTc'nin de anlamlı uzadığı bulundu ( $r: 0.360, p: 0.036$ ).
6. Tilt-table testinde vazovagal reaksiyon gelişme sıklığı artan faktörler incelendiğinde; fiziksel egzersizle uyarılan bacak ağrısı (EUBA) tanımlayan hastalarda anlamlı vazovagal senkop gelişmişti ( $p: 0.013$ ).
7. Tilt-table testi boyunca hastaların diastolik tansiyon değerlerinin SD'lerinde ve fraktal boyut analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla  $p: 0.034$  ve  $p: 0.016$ ).
8. Kardiyovasküler reaktivite skoru  $>0.05$  olan hastalarda disotonomisite buguları açısından duyarlılık %74, özgüllük %77 olarak hesaplandı.
9. Ailesel Akdeniz ateşi hastalarında perikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçüm ortalamaları kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p: 0.024$ ).
10. Hasta yaşı arttıkça, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümünün korele arttığı görüldü ( $r: 0.587, p:<0.001$ ).
11. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arttıkça, daha yüksek dozda kolşisin kullanıldığı bulundu ( $r: 0.436, p: 0.009$ ).
12. Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı ölçümleri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında korelasyon birlikteliği analizi yapıldığında; sadece RMSSD ile aralarında anlamlı negatif korelasyon bulundu ( $r: -0.276, p: 0.05$ ).
13. Epikardiyal yağ dokusu ölçümü ve treadmill egzersiz testine yanıt olarak kalp hızı toparlanma indeksleri arasında korelasyon analizi yapıldığında; birinci dakikadan beşinci dakikaya kadar olan kalp hızı toparlanma indekslerinde anlamlı negatif korelasyon olduğu bulundu.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Tunca M, Ben-Cherit E. Familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21: 49-52.
- 2- Stajonov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory disease: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17: 586-589.
- 3- Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever in Turkey: results of a nationwide study. *Medicine.* 2005; 84:1-11.
- 4- Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and Familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998;25: 2445-2449.
- 5- The French Consortium. A candidate gene for FMF. *Am J Hum Genet.* 1996; 59: 603-612.
- 6- Arısoy N, Kasapçopur O, Sever L, et al. The clinical features of childhood familial Mediterranean fever in Turkey. In: Sohar E, Gafrani J, Pras M, editors. *Familial Mediterranean fever.* London and Tel Aviv Freund Publishing House Ltd. 1997; 169-172.
- 7- Ozdogan A, Arısoy N, Kasapçopur O, et al. Vaculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997;24: 323-327.
- 8- Akkus S, Caliskan S, Kasapçopur O, et al. Tubular functions in familial Mediterranean fever. *Turkish J Pediatr* 2002;44: 317-320.
- 9- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arth Rheum.* 1997;40: 1879-1885.
- 10- Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new of criteria fort he diagnosis of Familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology* 2009; 48: 395-398.
- 11- Ben-Cherit E, Levy M. Colchicine 1998 Update. *Semin Arthritis Rheumatism* 1998;28: 48-56.
- 12- Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics.* 2007 Feb;119(2):e474-83)
- 13- Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1797-1804.

- 14- Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*, 2005; 84:1-11.
- 15- Tutar E, Yalcinkaya F, Ozkaya N, et al. Incidence of pericardial effusion during attacks of familial Mediterranean fever. *Heart* 2003; 89:1257-1258
- 16- Dabestani A, Noble LM, Child JS et al. Pericardial disease in familial Mediterranean fever: an echocardiographic study. *Chest*, 1982; 81:592-95.
- 17- Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B, et al. Are familial Mediterranean fever patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2351-2353
- 18- Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis* 2007;195:161-167.
- 19- Akcay A, Acar G, Sayaroglu M, et al. QT dispersion and transmural dispersion of repolarization in patients with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*, 2009; 19:550-555
- 20- Akcay A, Acar G, Sayaroglu M, et al. QT dispersion and transmural dispersion of repolarization in patients with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 550-555.
- 21- Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. *J Rheumatol* 1995; 22:1259-1264.
- 22- Gale A, Levin ME. Pericarditis and auricular fibrillation. Occurrence in familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1963;112:234-241.
- 23- Lazzarini PE, Capecchi PL, Guideri F, et al. Connective tissue diseases and cardiac rhythm disorders: an overview. *Autoimmun Rev*, 2006; 5:306-313.
- 24- Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2002 ;29:987-989.
- 25- Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, et al. Cardiovascular reactivity score for the assessment of dysautonomia in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2004;24:147-152.
- 26- Lidar M, Pras M, Langevitz P, et al. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever. *Clin Chest Med*, 2002;23:505-511.
- 27- Toussirot E, Serratrice G, Valentin P. Autonomic nervous system involvement in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1993;2:1508-1514.

- 28- Ardic A, Kaya MG, Yarlioglues M, et al. Assessment of heart rate recovery index in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011;31:121-125.
- 29- Canpolat U, Dural M, Aytemir K, et al. Evaluation of various cardiac autonomic indices in patients with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. *Autonomic Neuroscience: Basis and Clinical* 2012;167-70-74.
- 30- Nussinovitch U, Livneh A, Kaminer K, et al. Normal autonomic nervous system responses in uncomplicated familial Mediterranean fever: a comparative case-control study. *Clin Rheumatol* 2011;30:1347-1351.
- 31- Toussirot E, Serratrice G, Valentin P. Autonomic nervous system involvement in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;2:1508-1514.
- 32- Savino W, Dardenne M. Immune-neuroendocrine interactions. *Immunol Today* 1995;16:318-321.
- 33- Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: the retention-leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother.* 1989;43(10):763-9.
- 34- Huppertz HI, Michels H. The metaraminol provocation test in the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1988 May;136(5):243-5.
- 35- Mateo L, Rodríguez J, Nolla JM, et al. Provocation test using metaraminol in a case of familial Mediterranean fever. *Rev Clin Esp.* 1990 Jan;186(1):47-8.
- 36- Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA, et al. Metaraminol provocative test: a specific diagnostic test for familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1984 Mar 24;1(8378):656-7.
- 37- Adams DH, Nash GB. Disturbance of leucocyte circulation and adhesion to the endothelium as factors in circulatory pathology. *Br J Anaesth.* 1996 Jul;77(1):17-31.
- 38- Rubin RP. The metabolic requirements from catecholamine release from the adrenal medulla. *J Physiol.* 1969 May;202(1):197-209.
- 39- Aunis D. Exocytosis in chromaffin cells of the adrenal medulla. *Int Rev Cytol.* 1998;181:213–320. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:695–728.
- 40- Kumar GK, Rai V, Sharma SD, et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol.* 2006; 575:229–239.
- 41- Bevington A, Radda GK. Declining catecholamine secretion in adrenal medulla on prolonged stimulation with acetylcholine. *Biochem Pharmacol.* 1985;34:1497–1500.

- 42- Chowdhury PS, Guo X, Wakade TD, et al. Exocytosis from a single rat chromaffin cell by cholinergic and peptidergic neurotransmitters. *Neuroscience*. 1994;59:1–5.
- 43- Hamelink C, Tjurmina O, Damadzic R, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is a sympathoadrenal neurotransmitter involved in catecholamine regulation and glucohomeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002b;99:461–466.
- 44- Lamouche S, Martineau D, Yamaguchi N. Modulation of adrenal catecholamine release by PACAP in vivo. *Am J Physiol*. 1999;276:R162–170.
- 45- Tornoe K, Hannibal J, Jensen TB, et al. PACAP-(1-38) as neurotransmitter in the porcine adrenal glands. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279:E1413–1425.
- 46- Watanabe T, Masuo Y, Matsumoto H, et al. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide provokes cultured rat chromaffin cells to secrete adrenaline. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;182:403–411.
- 47- Huh YH, Yoo JA, Bahk SJ, et al. Distribution profile of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor isoforms in adrenal chromaffin cells. *FEBS Lett*. 2005;579:2597–2603.
- 48- Hagen BM, Bayguinov O, Sanders KM. VIP and PACAP regulate localized Ca<sup>2+</sup> transients via cAMP-dependent mechanism. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;291:C375–385.
- 49- Montero-Hadjadje M, Delarue C, Fournier A, et al. Involvement of the adenylyl cyclase/protein kinase A signaling pathway in the stimulatory effect of PACAP on frog adrenocortical cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1070:431–435.
- 50- Smith CB, Eiden LE. Is PACAP the major neurotransmitter for stress transduction at the adrenomedullary synapse? *J Mol Neurosci*. 2012 Oct;48(2):403-12.
- 51- Poisner AM, Trifaró JM. The role of ATP and ATPase in the release of catecholamines from the adrenal medulla. I. ATP-evoked release of catecholamines, ATP, and protein from isolated chromaffin granules. *Mol Pharmacol*. 1967;3(6):561-71.
- 52- Farnham MM, Lung MS, Tallapragada VJ, Pilowsky PM. PACAP causes PAC1/VPAC2 receptor mediated hypertension and sympathoexcitation in normal and hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Oct 1;303
- 53- Dvoráková MC. Cardioprotective role of the VIP signaling system. *Drug News Perspect*. 2005 Jul-Aug;18(6):387-91.
- 54- Jongsma H, Petterson LM, Zhang Y, et al. Markedly reduced chronic noiceptive response in mice lacking tje PAC1 receptor. *Neuroreport*. 2001; 12: 2215-2219



- 55- Harmar AJ, Fahrenkrug J, Gozes I, et al. Pharmacology and functions of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: IUPHAR review 1. *Br J Pharmacol*. 2012 May;166(1):4-17
- 56- Rand CM, Patwari PP, Rodikova EA, et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation: analysis of hypothalamic and autonomic candidate genes. *Pediatr Res*. 2011 Oct;70(4):375-8.
- 57- Hashimoto H, Shintani N, Tanida M, et al. PACAP is implicated in the stress axes. *Curr Pharm Des*. 2011 April; 17(10): 985–989.
- 58- Martinez C, Abad C, Delgada M, et al. Anti-inflammatory role in septic shock of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 99; 1053-1058
- 59- Goetzl EJ, Voice JK, Shen S, et al. Enhanced delayed type hypersensitivity and diminished immediate type hypersensitivity in mice lacking the inducible VPAC2 receptor for vasoactive intestinal peptide. 2001 *Proc Natl Sci USA* 98: 13854-13859.
- 60- Voices JK, Dorsam G, Chan RC, et al. Immunoeffector and immunoregulatory activities of VIP. *Regul Pept* 2002 109:199-208.
- 61- Juarranz MG, Santiago B, Torroba M, et al. Vasoactive intestinal peptide modulates proinflammatory mediator synthesis in osteoarthritic and rheumatoid synovial cells. *Rheumatology*. 2004; 43:416-422
- 62- Abad C, Martinez C, Juarnazz MG, et al. Theurapeutic effects of vasoactive intestinal peptide in the trinitrobenzene sulfonic acid mice model of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003; 124:961-971
- 63- Sav T, Ozbakir O, Kelestimur F, et al. Renal axis functions in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2006 Jul;25(4):458-61
- 64- Notarnicola C, Didelot MN, Seguret F, et al. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun*. 2002 Feb;3(1):43-5.
- 65- Gang N, Drenth JP, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):890-7.
- 66- Korkmaz C, Colak O, Alastas O, et al. Early blunted cortisol response to insulin induced hypoglycemia in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:8-12.

- 67- Straub R H, Paimela L, Peltomaa R, et al. Inadequately low serum levels of steroid hormones in relation to IL-6 and TNF in untreated patients with early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2002. 46:654–662.662.
- 68- Zietz B, Reber T, Oertel M, et al. Altered function of the hypothalamic stress axes in patients with moderately active systemic lupus erythematosus. II. Dissociation between androstenedione, cortisol, or dehydroepiandrosterone and interleukin 6 or tumor necrosis factor. *J Rheumatol* 2000. 27:911–918.918.
- 69- Cutolo M, Foppiani L, Minuto F. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis impairment in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(10 Suppl):19-23.
- 70- Harbuz MS, Rees RG, Eckland D, et al. Paradoxical responses of hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) messenger ribonucleic acid (mRNA) and CRF-41 peptide and adenohipophysial proopiomelanocortin mRNA during chronic inflammatory stress. *Endocrinology* 1992. 130:1394–1400.1400.
- 71- Nakada MT, Stadel JM, Poksay KS, et al. Glucocorticoid regulation of beta-adrenergic receptors in 3T3-L1 preadipocytes. *Mol Pharmacol* 1987. 31:377–384.384.
- 72- Kuis W, de Jong-de Vos van Steenwijk C, Sinnema G, Kavelaars A, Prakken B, Helders P M. *et al* The autonomic nervous system and the immune system in juvenile rheumatoid arthritis. *Brain Behav Immun* 1996. 10:387–398.398.
- 73- Kanik KS, Chrousos GE, Schumaker HR, et al. ACTH, Glucocorticoid and androgen secretion in patients with new onset synovitis/rheumatoid arthritis. Relations with indices of inflammation. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85:1461-1466.
- 74- Guyton AC: *Human Physiology and Mechanism of disease*, Philadelphia, WB Saunders Company, 1987. P.141
- 75- Sokolow M, McIlroy MB, Cheitlin MD: *Clinical Cardiology*, Lebanon, Appleton and Lange, 1990. P. 28
- 76- Nahin RL, Hylden JL. Peripheral inflammation is associated with increased glutamic acid decarboxylase immunoreactivity in the rat spinal cord. *Neurosci Lett.* 1991 Jul 22;128(2):226-30.
- 77- Kuis W, de Jong-de Vos van Steenwijk C, Sinnema G, et al. The autonomic nervous system and the immune system in juvenile rheumatoid arthritis. *Brain Behav Immun* 1996. 10:387–398.398.

- 78- Härle P, Straub RH, Wiest R. Increase of sympathetic outflow measured by neuropeptide Y and decrease of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis tone in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: another example of uncoupling of response systems. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jan;65(1):51-6.
- 79- Zhang D, Wang Z, Jin N, et al. Microtubule disruption modulates the Rho-kinase pathway in vascular smooth muscle. *J Muscle Res Cell Motil.* 2001;22(2):193-200.
- 80- Platts SH, Falcone JC, Holton WT, et al. Alteration of microtubule polymerization modulates arteriolar vasomotor tone. *Am J Physiol.* 1999 Jul;277(1 Pt 2):H100-6.
- 81- Gómez AM, Kerfant BG, Vassort G. Autonomic regulation of calcium and potassium channels is oppositely modulated by microtubules in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 Jun;286(6):H2065-71
- 82- Unno T, Komori S, and Ohashi H. Microtubule cytoskeleton involvement of muscarinic suppression of voltage-gated calcium channel current in guinea pig ileal smooth muscle. *Br J Pharmacol* 127: 1703–1711, 1999
- 83- Ginn SR, Peterson GM. Studies related to the use of colchicine as a neurotoxin in the septohippocampal cholinergic system. *Brain Res.* 1992 Sep 11;590(1-2):144-52.
- 84- Sheryl R. Ginn, Gary M. Peterson. Colchicine-induced cholinergic denervation of the hippocampus elicits sympathetic ingrowth. *Brain Res.* 1991 Jul 19;554(1-2):257-63.
- 85- Levin AB. A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by the Valsalva maneuver. *Am F Cardiol* 1996; 18:90-9
- 86- Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol.* 1998; 13:36-44.
- 87- Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in myocardial infarction. *Med J Aust.* 1978;2:52-53.
- 88- Kleiger RG, Miller JP, Bigger JT. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987; 59:256-262./3a.
- 89- England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2009; 72:177-184.
- 90- Açıkgöz S, Diker D. Kalp hızı değişkenliği. *MN Kardiyoloji.* 1996;3:275-278.

- 91- Task Force of the European Society of Cardiology. North American Society for Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
- 92- Hatch JP, Borcherdling S, German C. Cardiac sympathetic and parasympathetic activity during self-regulation of heart period. *Biofeedback and Self-Regulation*. 1992;17(4):89-106.
- 93- Whang W, Bigger JT. Comparison of the prognostic value of RR-interval variability after acute myocardial infarction in patients with versus those without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 247-251.
- 94- Corr PB, Yamada KA, Witkovski FX. Mechanism Controlling Cardiac Autonomic Function. In: Clarke MD, Martin NS (eds). *The Heart and Cardiovasc System* (2nd ed). New York, Raven Pres, 1986;1343-1403.
- 95- Nussinowitch U, Livneh A, Volovitz B, et al. Normal QT dispersion in colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *Clin Rheumatol* 2012;31:1093-1096.
- 96- Acar G, Akcay A, Sayaroglu M, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with familial Mediterranean fever. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:308-313.
- 97- Akcay A, Acar G, Sayaroglu M, et al. QT dispersion and transmural dispersion of repolarization in patients with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 2009;19:550-555.
- 98- Nussinowitch U, Livneh A, Katz K, et al. QT dispersion in uncomplicated familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2010;29:1353-1356.
- 99- Nussinowitch U, Livneh A, Volovitz B, et al. Normal QT dispersion in colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *Clin Rheumatol* 2012;31:1093-1096.
- 100- Launer M, Froelicher ES, Williams M, et al. Exercise testing in asymptomatic adults: A statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation and Prevention. *Circulation*. 2005;112:771-776.
- 101- Londeree BR, Moeschberger ML. Influence of age and other factors on maximal heart rate. *J Card Rehabil* 1984;4:44-49.
- 102- Spodick DH, Raju P, Bishop RL, et al. Operational definition of normal sinus heart rate. *Am J Cardiol* 1992; 69:1245-1246.
- 103- Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, et al. Autonomic Nervous System Interaction With The Cardiovascular System During Exercise. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2006; 48:342-362.

- 104- Desai MY, Pena-Almaguer P, Mannting F, et al. Abnormal heart rate recovery after exercise as a reflection of an abnormal chronotropic response. *Am J Cardiol* 2001;87:1164-1169.
- 105- Morshedi-Meibodi A, Larson MG, Levy D, et al. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2002;90:848-852.
- 106- Sears CE, Choate JK, Paterson DJ. Inhibition of nitric oxide synthase slows heart rate recovery from cholinergic activation. *J Appl Physiol* 1998;84:1596-1603.
- 107- 9. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1529-1535.
- 108- Cheng YJ, Lauer MS, Earnest CP. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2052-2057.
- 109- Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, et al. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351-1358.
- 110- Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951-1958.
- 111- Kapoor WN, Smith MA, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med* 1994;97:78-88.
- 112- Görenek B. Tilt (eğik masa) testi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2001, 1:44
- 113- Sneddon JF, Counihan PJ, Bashir Y, et al. Impaired immediate vasoconstrictor responses in patients with recurrent neurally mediated syncope. *JAMA* 1992;268:2553-2556
- 114- Lewis DA, Zlotocha J, Henke L, Dhala A: Specificity of head-up tilt testing in adolescents: Effect of various degrees of tilt challenge in normal control subjects. *JACC* 1997,30:1057
- 115- Raviele A, Gasparini G, DiPede F, et al. Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. *Am J Cardiol* 1990, 65: 1322
- 116- Grubb BP, Wolfe D, Samoil D, et al. Recurrent unexplained syncope in the elderly: the use of head-upright tilt table testing in evaluation and management. *J Am Geriatr Soc* 1992, 40:1123

- 117- Beneditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al. Tilt-table testing for assessing syncope. An American College of Cardiology expert consensus document. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28:263
- 118- de May C, Enterling D. Assessment of the hemodynamic responses to single passive head up tilt by non-invasive methods in normotensive subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1986, 8:449
- 119- Fitzpatrick AP, Lee RJ, Epstein LM, et al. Effect of patients characteristics on the yield of prolonged baseline head-up tilt testing and the additional yield of drug provocation. *Heart* 1996, 76:406.
- 120- Grubb BP, Temesy-Armos P, Moore J, Wolfe D, Hahn H, Elliott L. The use of head-upright tilt table testing in the evaluation and management of syncope in children and adolescents. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15: 742-8.
- 121- Nair N, Padder FA, Kantharia BK. Pathophysiology and management of neurocardiogenic syncope, *Am J Manag Care* 2003;9:327-334.
- 122- Berkowitz JB, Auld D, Hulse JE, Campbell RM. Tilt table evaluation for control pediatric patients: Comparison with symptomatic patients. *Clinical Cardiology* 1195; 18:521-525.
- 123- Alehan D, Celiker A, Ozme S. Head-Up tilt test: A highly sensitive, specific test for children with unexplained syncope. *Pediatric Cardiology* 1996; 17:86-90.
- 124- Ozme S, Alehan D, Yalaz K. Causes of syncope in children: A prospective study. *Int J Cardiol* 1993; 40: 111-114.
- 125- Ouwens DM, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2010 Sep;14(9):2223-34.
- 126- Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B.* 1989; 94: 225-232.
- 127- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Dec;22(12):1311-9
- 128- Tok D, Kadife I, Turak O, et al. Increased epicardial fat thickness is associated with low grade systemic inflammation in metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2012 Dec;40(8):690-5.

- 129- Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F, et al. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2013 Jan 1;111(1):73-8.
- 130- Sacks HS, Fain JN. Human epicardial fat: what is new and what is missing?. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011 Dec;38(12):879-87.
- 131- Chen PS, Turker I. Epicardial adipose tissue and neural mechanisms of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Aug 1;5(4):618-20.
- 132- Lin YK, Chen YC, Chen JH, et al. Adipocytes modulate the electrophysiology of atrial myocytes: implications in obesity-induced atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol.* 2012 Sep;107(5):293.
- 133- Natale F, Tedesco MA, Mocerion R, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10: 549-555.
- 134- Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, et al. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol.* 2007; 115: 272-273.
- 135- Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M, Karczewski P, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein suppresses cardiomyocyte contraction: a new link between obesity and heart disease. *Circ Res.* 2009; 105: 326-334.
- 136- Kim M, Oh JK, Sakata S, et al. Role of resistin in cardiac contractility and hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 45: 270-280.
- 137- Gagliardi M, Randall WC, Bieger D, et al. Activity of in vivo canine cardiac plexus neurons. *Am J Physiol.* 1988 Oct;255(4 Pt 2):H789-800.
- 138- Mick JD, Wurster RD, Duff M, et al. Epicardial sites for vagal mediation of sinoatrial function. *Am J Physiol.* 1992 May;262(5 Pt 2):H1401-6.
- 139- Protheroe CL, Ravensbergen HR, Inskip JA, et al. Tilt testing with combined lower body negative pressure: a "gold standard" for measuring orthostatic tolerance. *J Vis Exp* 2013:21:73
- 140- Livingstone K, Peralta-Huertas J, Phillips A , et al. Hemodynamic response to lower body negative pressure in children: a pilot study. *Auton Neurosci.* 2010 Jun 24;155(1-2):115-20.

- 141- Sengul C, Duman D. The association of epicardial fat thickness with blunted heart rate recovery in patients with metabolic syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 2011;224(4):257-62.
- 142- Sengul C, Ozveren O, Duman D, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness is related to altered blood pressure responses to exercise stress testing. *Blood Press.* 2011 Oct;20(5):303-8.
- 143- Ertas F, Kaya H, Acet H, et al. Increased echocardiographic epicardial fat thickness is related to impaired diurnal blood pressure profiles. *Blood Press.* 2012 Jun;21(3):202-8.
- 144- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Dec;22(12):1311-9
- 145- Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cucurullo F, et al. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2013 Jan 1;111(1):73-8.
- 146- Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, et al. Patterns of cardiovascular reactivity in disease diagnosis. *QJM.* 2004 Mar;97(3):141-51.