

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FMF HASTALARINDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ**

**DR. HAKAN KAYA**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**YRD. DOÇ. DR. AHMET AKÇAY**

**KAHRAMANMARAŞ-2010**

## ÖNSÖZ

*İhtisas sürem boyunca yetişmemde büyük emekleri olan başta tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Ahmet Akçay'a ve tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr. Gürkan Acar'a, Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Cemal Tuncer'e, Doç.Dr.Gülizar Sökmen'e, Yrd.Doç.Dr. Abdullah Sökmen'e; İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarıma, Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı hocalarıma; kendilerinden çok şeyler öğrendiğim Dr. Arif Süner, Dr. Murat Köleoğlu, Dr. Burak Altun, Dr. Sedat Köroğlu, Dr. Sila Yalçıntaş, Dr. Alper Buğra Nacar'a; birlikte çalışma fırsatı bulduğum Dr. Eren Cabioğlu, Dr.Naci Aydın, Dr. Murat Akkoyun, Dr. Mehmet Akküngör'e ve başta Dr.Orçun Altunören olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı hekimlerine, yine başta Mustafa Kaplan olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,*

*Aileme, olağanüstü desteğiyle hep yanımda olan eşim Yıldız'a ve kızım Zeynep Ela'ya  
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

## ÖZET

Ailevi akdeniz ateşi (ingilizce: familial mediterranean fever (FMF) ); ataklar halinde tekrarlayan seröz zarların inflamasyonu ve ateş ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Tilt testi kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda; FMF’de anormal kardiyovasküler reaktivite ve otonomik disfonksiyon ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Kalp hızı değişkenliği (KHD) otonomik fonksiyonları değerlendirmek için; güçlü, basit ve güvenilir bir tekniktir. İnflamasyonla seyreden birçok romatolojik hastalıkta KHD analizi ile otonomik disfonksiyon oluştuğu gösterilmiş, bu durumun ventriküler taşiaritmi ve ani kardiyak ölüm (AKÖ) nedeni olabileceği vurgulanmıştır.

Literatürde FMF hastalarında KHD analizi ile otonomik disfonksiyon olup olmadığı sadece bir çalışmada incelenmiş ve bu çalışmada FMF hastalarında otonomik disfonksiyonun olmadığı gösterilmiştir. Ancak, bu çalışma kısa süreli kayıtlar alınarak yapılan sınırlı bir çalışmadır. Biz bu çalışmada; FMF hastalarında KHD indekslerini ölçerek hastalığın otonom sinir sistemi (OSS) üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya 30 FMF hastası ve 30 sağlıklı gönüllü alındı. Kalp hızı değişkenliği 24 saatlik ritim holter kayıtları kullanılarak zaman ve frekans kaynaklı analizler ile değerlendirildi. İki grup arasında KHD parametreleri benzer bulundu. Ancak FMF’de otonomik disfonksiyon olup olmadığını söyleyebilmek için daha büyük hasta gruplarını içeren ve başka yöntemlerin de kullanıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Ailevi akdeniz ateşi, otonom sinir sistemi, kalp hızı değişkenliği,

## **ABSTRACT**

Familial Mediterranean fever (FMF) is a hereditary disease, characterized by sporadic paroxysmal attacks of fever and serosal inflammation. In some studies using tilt-test; abnormal cardiovascular reactivity and autonomic dysfunction related conflicting results were found on patients with FMF. Heart rate variability (HRV) is a powerful, simple and safe method to evaluate autonomic functions. In many rheumatologic diseases associated with inflammation, existence of autonomic dysfunctions has been shown with HRV. It is thought that this can cause ventricular tachyarrhythmia and sudden cardiac death.

In literature there is only one study performed with HRV to investigate autonomic dysfunction in patients with FMF and that study shows that there is no autonomic dysfunction in this patients. However, it was a limited study evaluating short time recordings of the patients. In our study, we planned to evaluate effect of FMF on autonomic nerve system (ONS) by measuring index of HRV in FMF patients.

30 FMF patient and 30 healthy volunteer were selected for our study. Heart rate variability was evaluated by time and frequency based analysis with 24 hour rhythm holter recordings. HRV parameters were similar in both groups. However, studies including larger populations and using different methods are required to clarify if autonomic dysfunction exists in patients with FMF.

**Keywords:** Familial Mediterranean fever, autonomic nerve system, heart rate variability

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	2
2.1.4. Etyopatogenez.....	3
2.1.5. Klinik özellikler.....	3
2.1.6. Tanı.....	4
2.1.7. Tedavi.....	5
2.2. Kalp Hızı Değişkenliği.....	5
2.2.1. Tanım ve Tarihçe.....	5
2.2.2. Ölçüm Yöntemleri ve Parametreleri.....	6
2.2.2.1. Zamana bağlı ölçümler.....	6
2.2.2.2. Frekans Bağımlı Ölçümler.....	8
2.2.3. Spesifik Patolojilerde Kalp hızı değişkenliği.....	9
2.2.3.1. Koroner Arter Hastalığı.....	9
2.2.3.2. Miyokard İnfarktüsü Sonrası.....	10
2.2.3.3. Diyabetik Nöropati.....	10
2.2.3.4. Esansiyel Hipertansiyon.....	10
2.2.3.5. Sol Ventrikül Hipertrofisi.....	11
2.2.3.6. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.....	11

2.2.3.7. Kronik Böbrek Yetmezliği.....	11
2.2.3.8. Kronik Karaciğer Hastalığı.....	11
2.2.3.9. Diyastolik Kalp Yetmezliği.....	12
2.2.3.10. Tiroid Hastalıkları.....	12
2.2.3.11. Kardiyovasküler İlaçlar.....	12
2.2.4. Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Kullanımı.....	13
2.2.4.1. Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Riskin Belirlenme.....	13
2.2.4.2. Diyabetik Nöropatinin Belirlenmesinde.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer.....	14
3.2. Çalışmaya Alınan Hastaların Seçimi.....	14
3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	14
3.4. Ekokardiyografik İnceleme.....	15
3.5. 24 Saatlik Ritim Holter Analizi.....	15
3.6. İstatistiksel analiz.....	16
4. BULGULAR.....	16
4.1. Temel Klinik ve Ekokardiyografik Özellikler .....	16
4.2. Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri.....	17
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	18
6. KISITLAMALAR.....	22
7. KAYNAKLAR.....	23

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AKÖ	: Ani Kardiyak Ölüm
$\beta$	: Beta
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DKY	:Diyastolik Kalp Yetmezliği
EHT	: Esansiyel Hipertansiyon
EKG	: Elektrokardiyografi
FMF	:Familial Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
MEFV	: Ailevi Akdeniz Ateşi Geni
MI	: Miyokard İnfarktüsü
PSD	: Power Spectral Density
RSA	: Respiratuar Sinüs Aritmisi
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatosuz
SVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

## TABLÖLAR LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1:</b> Kalp hızı değişkenliğinin zaman-alan yönteminde değerlendirilen parametreleri.	7
<b>Tablo 2:</b> Kalp hızı değişkenliğinin frekans-alan yönteminde değerlendirilen Parametreleri	8
<b>Tablo 3 :</b> Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal değerleri	9
<b>Tablo 4 :</b> Çalışma grubunun temel klinik ve ekokardiyografik özellikleri	17
<b>Tablo 5 :</b> Çalışma grubunun kalp hızı değişkenliği parametreleri	18



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi akdeniz ateşi [Familial Mediterranean Fever (FMF) ], ataklar halinde tekrarlayan, seröz zarların inflamasyonu ve ateş ile seyreden, otozomal resesif geçişli otoimmün bir hastalıktır (1,2). Otoimmün romatolojik hastalıklarda kardiyovasküler olaylar ölümün başta gelen nedenleri arasında gösterilmektedir. Günümüzde otoimmün romatolojik hastalıklarda kardiyovasküler etkilenmeyi ve otonomik disfonksiyonu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (3-14). Bu hastalıklarda kardiyak ileti sistemi hasarı ve kardiyak aritmiler önemli yer teşkil etmektedir. Ailevi akdeniz ateşinin, klinik ve subklinik kardiyovasküler etkileri birçok çalışma ile ortaya konmuştur (15-18). Birleşik devletlerde yılda 300.000 ani kardiyak ölüm (AKÖ) vakası bildirilmektedir (19). Ani kardiyak ölüm vakalarının çoğu ventriküler aritmiler nedeniyle meydana gelmektedir. Ventriküler aritmiler 3 önemli nedenden dolayı ortaya çıkmaktadır. Bunlar aritmojenik substrat, aritmojenik tetiklenme ve otonomik tonus dalgalanmalarıdır (20,21). Günümüzde OSS ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişkiyi kantitatif olarak değerlendirebilen en iyi yöntemlerden biri kalp hızı değişkenliği (KHD) ölçümüdür (22,23). Literatürde FMF’de KHD kullanılarak otonomik disfonksiyonun değerlendirildiği sadece bir çalışma mevcuttur (24). Bu çalışma (24) kısa süreli kayıtlar alınarak yapılan sınırlı bir çalışmadır. Kalp hızı değişkenliği bilgisayar sistemleri ile kolayca hesaplanması nedeniyle klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (25). Ailevi akdeniz ateşinde hastalığa özgü klinik ve laboratuvar bulgu olmaması nedeniyle tanı çoğu zaman atlanmaktadır. Günümüzde genetik ve moleküler biyoloji alanındaki gelişmelere paralel olarak daha fazla hastaya tanı konulmakta ve FMF ile ilgili çalışma sayısı artmaktadır.

Bu çalışmada, 24 saatlik ritim holter kayıtları kullanılarak FMF hastalarında KHD indekslerinin saptanması, hastalığın otonom sinir sistemi üzerindeki etkileri ve dolayısıyla kardiyak aritmi potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlandı

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi**

#### **2.1.1. Tanım**

Ailevi Akdeniz ateşi hastalığı, tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan ateş ile birlikte, serozit (karın ağrısı, plevrit, artrit) ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterize otozomal resesif olarak aktarılan bir hastalıktır (26,27,28).

#### **2.1.2. Tarihçe**

Ailevi akdeniz ateşi ile uyumlu ilk vaka sunumu 1908 tarihinde 16 yaşındaki Yahudi bir genç kızdaki bulguların tanımlanması ile yapılmıştır (29). Yıllar boyunca, Ermeni hastalığı, periyodik hastalık, benign paroksizmal peritonit gibi farklı isimler ile adlandırılan hastalık, daha sonra şu an kabul gören FMF ismine kavuşmuştur. 1992 yılında FMF geninin 16. kromozom üzerinde olduğu tanımlanmıştır (30). Birbirinden bağımsız çalışan iki ayrı grup tarafından hemen hemen aynı dönemlerde genin tam lokalizasyonunu ve kodladığı aminoasit sıralaması yapılmıştır (31,32). Pysin veya marenostin olarak adlandırılan bir proteinin hastalık gelişiminde anahtar rolü olduğu böylece ortaya konmuştur.

#### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Ailevi akdeniz ateşi hastalığı en sık Ortadoğu bölgesindeki halkları etkiler. Türkler dışında Ermeniler, Kuzey Afrika, Irak Yahudileri (Seferad Yahudileri) ve Araplar hastalığın yaygın görüldüğü topluluklardır. Türkiye’de FMF hastalığının görülme sıklığı % 0.1 ve gen taşıyıcılık oranı % 20 olarak saptanmıştır (33,34). İlginç olan, Anadolu Türklerinde bu kadar sık görülen hastalığın Kafkasya ve Orta Asya Türklerinde neredeyse hiç görülmemesidir. Anadolu halkları arasında en az bin yıl süren genetik aktarımın tahmin edilenin ötesinde olması çelişki gibi gözükse de bu durumu açıklayabilir. Hastalığın bu kadar yaygın görülmesi toplum sağlığı açısından tanısının erken konulmasını gerektirmektedir.

#### **2.1.4. Etyopatogenez**

Ailevi akdeniz ateşinden sorumlu genin tanımlanmış olmasına rağmen hastalığın etyopatogenezinin tam olarak bilindiğini söylemek güçtür. Ailevi akdeniz ateşi geninin (MEFV) ürünü olan pyrin/marenostrin proteininin 92 aminoasitlik N-terminal parçasının, normal pyrin fonksiyonunda ve FMF ataklarında önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Pyrin nötrofil aktivasyonunu inhibe ederek etkili olan bir düzenleyicidir. MEFV genindeki mutasyonlara bağlı olarak pyrin molekülünde yapısal ve fonksiyonel bozukluklar oluşmaktadır. Mutasyonların çoğu iki aminoasitin yer değiştirdiği noktasal mutasyonlar olmasına rağmen, etkileri büyük olmaktadır. Pyrin proteini doku spesifiktir ve sadece myeloid/monositik hücrelerde saptanmıştır. Pyrin hücrelerde aktin ve mikrotübüller üzerine lokalizedir ve dört farklı domain içerir (PYD, B30.2, B-Box ve coiled coin). En sık mutasyonlar B30.2 domainindedir. Pyrinin 'pyrin' domaini ASC (apoptosis ile ilişkili benek seklinde speck benzeri protein) denilen bir adaptör proteinin pyrin domaini ile spesifik etkileşime girer. Pyrin ile ASC etkileşimi interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) sekresyonu, nükleer faktör kappa B aktivasyonu ve apoptoz regülasyonunda rol oynar. IL-1 $\beta$  ise ateş ve inflamasyonda rol oynar. Pyrin proteininin etkilerinin yanı sıra etyopatogenez ile ilgili başka hipotezlerde bulunmaktadır. Bunlar arasında; C5a inhibitör protein eksikliğine bağlı olarak C5a'nın nötrofiller üzerindeki güçlü kemotaktik etkisinin baskılanamaması, yağ metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak oksidan maddelerin üretilmesi ve bunlarında hücre membran harabiyetine yol açarak FMF ataklarına neden olabildiği, fosfolipidleri araşidonik asite çeviren fosfolipaz-A2 enziminin inhibisyonunda rol oynayan lipokortinin yetersizliği, katekolamin metabolizmasında olabilecek bir bozukluğun FMF ataklarını tetiklediğini ileri süren hipotezler yer almaktadır.

#### **2.1.5. Klinik özellikler**

Hastalığın temel bulgusu; periton, plevra, sinovyum gibi seröz zarların akut inflamasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan ateş ve serozit bulgularıdır. Fenotip I olarak bilinen bu grupta, ataklar tekrarlayan epizodlar şeklinde olup ataklar arasındaki sürenin düzensiz olması tipiktir. Hep aynı klinik bulgu ile atak geçirilebilir iken, farklı klinik bulguların ön plana çıktığı ataklar da olabilir. Atak süreleri ortalama 12-72 saat arasındadır. Stres, menstruasyon,

gebelik, zorlu egzersiz gibi faktörler atakların tetikleyicisi olabilir. Fenotip II olarak bilinen grup ise esas olarak kendini AA tipi amiloidoza bağlı nefropati ile gösterir.

Hastalık sıklıkla genç erişkinlik döneminde bulgu verir. Olguların % 60'ında 10 yaşından önce, % 80-90'ında ise 20 yaşından önce klinik bulgular ortaya çıkar (35). Ateş, atak esnasında 38° C'nin üzerine çıkar ve hastalığın en sık görülen bulgusudur. Hastaların % 2'sinde tek klinik bulgu ateştir. Sık görülen ve tanı koydurucu atak bulgusu tekrarlayan karın ağrısıdır. Ağrı başlangıçta belirli bir bölgeye lokalize olsa bile kısa sürede tüm karın bölgesini etkiler. Karın muayenede hassas olup, irritasyon bulguları eşlik eder. 1-3 gün içinde kendiliğinden düzelir. Erizipel benzeri eritem hastalığın deri bulgusudur. Ayak bileği etrafında veya ayak sırtında yaklaşık 10 cm çapında ödemli, ağrılı kızarıklık şeklinde olup sıklıkla 24-48 saat içinde kendiliğinden geçer. Uzun süren seyahatlar sonrası görülmesi tipiktir. Uzamış febril myalji hastalığın seyri sırasında görülebilir. Bazen altı haftayı bile bulabilen, kolşisine yanıtızsız myalji şeklindedir (36). Çoğu zaman alt ekstremitelerde kendini belli eder. Henoch-Schönlein purpurası gibi vaskülitler olabilir. Splenomegali olguların %30'unda vardır ve amiloidoz ile ilişkisizdir. Hastalığın en korkulan bulgusu, AA tipi amiloid birikimine bağlı gelişen böbrek amiloidozudur. Nefrotik sendromun klinik özelliklerini gösterir. Böbrek amiloidozu gelişme riski kolşisinin tedavide kullanılmasından önceki yıllarda çok yüksek iken, kolşisin sonrası görülme sıklığında belirgin azalma olmuştur (37,38).

Kardiyak amiloidoza bağlı myopati ve ileti sistemi defektleri görülebilmektedir.(39,40) Eklem tutulumu ile seyreden atak tipi, olguların %50-70'inde vardır. Bazı olgularda yıllar boyu tek bulgu olabildiği için, özellikle çocukluk döneminde ayırıcı tanıda sorun oluşturabilir (41). Hastaların üçte birinde ise ilk bulgu artrit olabilir (42). Artrit olguların %75'inde alt ekstremitelerde ve monoartrit şeklindedir.

### **2.1.6. Tanı**

Ailevi akdeniz ateşi tanısı klinik bulguların varlığına dayanarak konur. Hastalığa özgül bir laboratuvar kriteri yoktur. Ataklar esnasında fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A, beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı yükselebilir (43). Atağın bitimiyle bu değerler normale dönerler. Ataklar arası dönemde de akut faz proteinlerinin bir miktar yüksek seyrettiğine dair yayınlar mevcuttur (44). Uygun klinik bulguların olduğu hastalarda, uygun etnik gruptan olma, kolşisin tedavisine yanıt, başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz kuvvetle muhtemel FMF tanısı düşündürmelidir. Hastalığın tanısı için farklı tanı kriterleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan tanı kriteri Tell-Hashomer tarafından geliştirilendir.

Ailevi akdeniz ateşi tanısında Tel-Hashomer kriterleri;

Major Kriterler:

- Peritonit, plörit veya sinovitin eşlik ettiği tekrarlayan ateşli epizodlar
- Yatkınlaştırıcı bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz
- Kolşisin tedavisine anlamlı yanıt

Minör Kriterler:

- Tekrarlayan ateşli ataklar
- Erizipel benzeri eritem
- Birinci derece akrabalarda FMF öyküsü

Bu kriterlere göre kesin tanı için; 2 major veya 1 major 2 minör kriter gereklidir. Olası tanı için ise 1 major kritere ilave 1 minör kritere ihtiyaç vardır. Arada kalınan hastalarda genetik analiz yapılmalıdır. MEFV geninin tanımlanması ve hastalığa yol açabilecek mutasyonların ortaya konması FMF için dönüm noktası olmuştur.

### **2.1.7. Tedavi**

Kolşisinin FMF ataklarını önlemesinin yanı sıra amiloidoz gelişmesini engellediği, duraklattığı ve hatta geriletmediğini gösteren gözlemler ve çalışmalar kolşisini FMF tedavisinin en önemli silahı haline getirmiştir (45). Günümüzde hastalara 1-1,5mg/gün dozunda önerilmektedir.

## **2.2. Kalp hızı değişkenliği**

### **2.2.1. Tanım ve Tarihçe**

Kalp hızı değişkenliği; kalp hızında atımdan atıma görülen değişikliklerdir. İstirahatte, sağlıklı kişilerde elektrokardiyografide (EKG) R-R intervallerinde priyodik varyasyonlar saptanır. Respiratuar sinüs aritmisi (RSA) ,inspirasyon ve expirasyonla ilişkili peryodik ritmik dalgalanmalardır. İspirasyonla kalp hızı artar, expirasyonla azalır. Respiratuar sinüs aritmisi kalbin vagal kontrolünün belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Sinüs nod üzerindeki vagal uyarı expirasyonla ortaya çıkar, inspirasyonla azalır (45). Kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonom tonus değişiklikleridir. Parasempatik sistem etkisini reseptör

kavşağında asetilkolin, sempatik sistem ise epinefrin ve nörepinefrin salınımıyla göstermektedir. Sempatik uyarı sonucu pozitif inotropik ve kronotropik cevap gelişirken, parasempatik uyarı ile negatif inotropik ve kronotropik uyarı gelişir. İstirahatte her iki otonom sistem aktif iken vagal etki baskındır (46). Bu nedenle dinlenme anında KHD, vagal modülasyona bağlı olarak gelişmektedir (47). Ayağa kalkma ve egzersiz durumunda sempatik tonus artmakta, parasempatik tonus azalmaktadır (48,49).

Kalp hızı değişkenliği kalp üzerindeki sempatik ve parasempatik aktivite dengesini yansıtır. Frekans ve zamana dayalı olmak üzere iki şekilde analiz edilir. 5 dakikalık kısa veya 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları üzerinden yapılabilmektedir. Girişimsel olmayan basit bir testtir. 1965 yılında fetal distressin kalp hızında bir dalgalanma oluşturmasının gözlemlenmesinden sonra KHD klinikte kullanılmaya başlanmıştır (50). 1977 yılında yapılan bir çalışmada miyokard infarktüsü (MI) sonrası KHD düşük olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiş (51). Bundan sonra araştırmacılar kalp hızı değişkenliğini ölçmek için yeni yöntemler geliştirmişlerdir.

### **2.2.2. Ölçüm yöntemleri ve Parametreleri**

Kalp hızı değişkenliği, başlangıçta R-R intervallerinin el ile işaretlenerek ölçülmesi yoluyla değerlendirilmiştir (51). Günümüzde ölçümler dijital sistemlerle yapılmaktadır. Kalp hızı değişkenliği EKG monitörizasyonu yapılarak zamana ve frekansa dayalı olmak üzere iki yöntemle ölçülür. Kalp hızı değişkenliği ölçümünde ilk basamak, yüzey EKG'sinde ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. R dalgaları kullanıldığı için anormal vuruların (erken vuru gibi) kayıttan temizlenmesi gerekmektedir. Eğer kaydedilen R dalgalarının %85 ve daha fazlası normal R vurusu ise ölçüm geçerli kabul edilir. EKG kayıtları yapıldıktan sonra özel bilgisayar aracılığıyla istatistiksel metodlarla birlikte KHD parametreleri hesaplanabilmektedir. Kalp hızı değişkenliği ölçümü genellikle holter monitörizasyon esnasında elde edilen kayıtlar kullanılarak yapılır (52).

#### **2.2.2.1. Zamana bağlı ölçümler**

En basit ölçüm, zamana dayalı olan yöntemdir. Bu yöntemde, herhangi bir zamandaki kalp hızı ve normal kompleksler arasındaki intervaller incelenir. Devamlı bir EKG kaydında her bir QRS kompleksi taranır ve bu kompleksler normal-normal (NN) intervaller olarak

adlandırılır. Aynı zamanda anlık kalp hızı da ölçülür. Zamana bağlı değişkenler; ortalama NN intervali, ortalama kalp hızı, en uzun ve en kısa NN intervali arasındaki fark ve gündüz-gece kalp hızı arasındaki farkı içerir. Diğer zamana dayalı ölçümler ise solunum, tilt, valsalva manevrası ve fenilefrin infüzyonuna sekonder anlık kalp hızındaki değişimlerdir (53). Kompleks istatistiksel zamana dayalı ölçümlerin hesaplanması iki grupta incelenir:

1. NN intervalleri veya anlık kalp hızının direk ölçülmesi
2. NN intervalleri arasındaki farklılıkların ölçülmesi; bu metod istirahat, uyku gibi farklı aktivitelerdeki KHD'nin karşılaştırılmasını sağlar (54).

En basit değişken NN intervallerinin standart deviasyonunun (SDNN) hesaplanmasıdır. SDNN, kayıt süresindeki tüm siklik komponentleri yansıtır. Pratikte farklı sürelerde alınan kayıtlardaki SDNN ölçümlerini karşılaştırmak uygun değildir. Kısa süreli 5 dakikalık ve uzun dönem 24 saatlik kayıtlar uygun seçeneklerdir (53,54). SDANN, ortalama kısa süreli (genellikle 5 dakikalık) NN intervallerinin standart deviasyonudur. 5 dakikalık döngülerde kalp hızı değişikliklerini tahmin eder (53,54). RMSSD, Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının kareköküdür. NN50, 50ms'den uzun süreli ardışık NN intervalleri arasındaki fark, pNN50 ise bu farkın total NN interval sayısına bölünmesidir (53,54). En sık kullanılan zaman-alan analiz ölçümleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kalp hızı değişkenliğinin zaman-alan yönteminde değerlendirilen parametreleri.

Parametre	Birim	Tanım
SDNN	msn	Tüm NN intervallerinin standart sapması
SDANN	msn	5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması
RMSSD	msn	Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü
SDSD	msn	Komşu NN farklarının standart sapması
NN50	msn	24 saatlik kayıta arasında 50 msn den daha fazla fark olan ardışık NN interval çiftinin sayısı
pNN50	%	NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı

### 2.2.2.2 Frekans Bağımlı Ölçümler

Bu yöntem kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırır. Değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir. Güç spektral yoğunluk (power spectral density=PSD) analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0–0,5 Hz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur (55,56). Bu frekans bandları ve özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir. PSD’yi hesaplamak için parametrik ve nonparametrik olmak üzere 2 metod kullanılmaktadır (55). Parametrik olmayan metod; kullanılan algoritmin basitliği ve işlemin hızlı olması nedeni ile tercih edilir.

Tablo 2.Kalp hızı değişkenliğinin frekans-alan yönteminde değerlendirilen parametreleri.

Parametre	Birim	Tanım	Frekans aralığı
TP	msn <sup>2</sup>	Tüm NN intervallerinin varyansı	≤0.4 Hz
VLF	msn <sup>2</sup>	VLF aralığındaki band	0,03-0,4 Hz
LF	msn <sup>2</sup>	LF aralığındaki band	0,04-0,15 Hz
HF	msn <sup>2</sup>	HF aralığındaki band	0,15-0,4 Hz
LF/HF	msn <sup>2</sup>	LF(msn <sup>2</sup> )/HF(msn <sup>2</sup> )	

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, VLF: Çok düşük frekans, TP: Toplam güç

Bu frekans bantlarından en sık LF, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF’nin artması parasempatik etkiyi, LF’nin artması ise sempatik etkiyi göstermektedir (52). Sağlıklı bireylerde LF/HF sempatik ve vagal tonus arasındaki dengeyi göstermektedir. Bu oranın yüksek olması sempatik aktivitenin dominant olduğunu gösterir. Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu görülmüştür (55). Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal değerleri Tablo 3’de gösterilmiştir.



Tablo 3. Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal değerleri

İNDEKS	NORMAL
SDNN(msn)	141±39
SDANN(msn)	127±35
RMSSD(msn)	27±12
TP(msn)	3466±1018
LF(msn <sup>2</sup> )	1170±416
HF(msn <sup>2</sup> )	975±203
LF/HF	1,5-2

SDNN: Tüm NN intervallerinin standart sapması, SDANN: 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması, RMSDD: Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü, LF: Düşük frekans, HF: Yüksek frekans, TP: Toplam güç

### 2.2.3. Spesifik Patolojilerde KHD

Bazı kardiyak ve nonkardiyak olaylarda KHD azalmaktadır.

#### 2.2.3.1 Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalar, hayatı tehdit eden aritmiler ve AKÖ açısından risk altındadırlar (57). Miyokardiyal iskemiye bağlı kalbin nöral kontrolünde değişiklik olmaktadır. Vagal aktivitenin azalması ve sempatik aktivitenin dominant hale gelmesi, aritmik olayların oluşmasında majör rol oynamaktadır. (58,21). Vagal aktivitenin artması iskemi ile ilişkili aritmilere karşı koruyucudur (59,60). Koroner arter hastalığında endojen ve ekzojen uyarılara bağlı vagal yanıtın azalması sonucu HF azalmaktadır. LF/HF ve LF dışında diğer KHD parametreleride azalmaktadır. LF/HF oranındaki artma daha çok HF'deki azalmaya bağlı olmaktadır. HF'deki azalma parasempatik aktivitenin azalması sonucudur. Aynı şekilde

sempatik aktiviteyi gösteren LF artmaktadır. Yeni geçirilmiş MI sonunda kontrol grubuna göre LF ve LF/HF artmaktadır. Kronik MI sonucunda ventriküler nöral reseptörlerde destruksiyon olmaktadır ve sonuçta vagal kalp hızı kontrolü etkilenmektedir (61). Bazı çalışmalar sonucunda KHD'de azalmanın MI sonrası tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62,63). Sempatik tonus artışına bağlı olarak katekolamin düzeyleri artmaktadır. Katekolamin düzeyinin artması vasküler düz kas hücrelerini direk olarak etkilemektedir ve ateroskleroz progresyonu tetiklenmektedir (64).

### **2.2.3.2. Miyokard İnfarktüsü Sonrası**

Akut miyokard infarktüsü hastalarında parasempatik aktivite azalmış, sempatik aktivite dominant duruma gelmiştir. Sempatik aktivite fibrilasyon eşiğini düşürmekte ve ventriküler fibrilasyona neden olmaktadır. Vagal aktivite, aritmi eşiğini artırarak malign ventriküler taşiaritmilere karşı koruyucu rol oynamaktadır. Dolayısıyla parasempatik kardiyak kontrol, MI hastalarında prognostik belirteç olarak kullanılabilir (65,66,67). Miyokard infarktüsünün akut ve kronik fazında otonom dengesizlik ani ölüme neden olan mekanik ve elektrik komplikasyonları tetiklemektedir. Kalp hızı değişkenliğindeki azalma MI sonrası geç komplikasyonların gelişmesinde prognostik belirleyicidir (67).

### **2.2.3.3. Diyabetik Nöropati**

Diyabetes mellituslu (DM) hastalarda OSS'de dejenerasyon ve sonuç olarak KHD'de azalma olmaktadır (68,69). Kalp hızı değişkenliği, diyabetik nöropati gelişen hastalarda diyabetik nöropati gelişmeyen hastalara göre daha düşüktür. Düşük KHD olan DM hastalarında prognoz daha kötüdür (70).

### **2.2.3.4. Esansiyel Hipertansiyon**

Esansiyel hipertansiyonda (EHT) periferik vasküler rezistansda artışa neden olan artmış sempatik aktivasyon vardır. Sistolik kan basıncı kardiyak outputa bağlıyken, diyastolik kan basıncı sempatik tonusun fonksiyonu olan vasküler rezistansa bağlıdır (71). Otonom sinir sistemi EHT gelişmesinde rol oynamaktadır. Esansiyel hipertansiyonda kardiyovasküler

otonom sinir sisteminde değişiklik olmaktadır. Sempatik aktivasyonda artış, parasempatik aktivasyonda azalma olmaktadır (72).

#### **2.2.3.5. Sol Ventrikül Hipertrofisi**

Hipertansiyon ve aort kapak hastalığına bağlı olan sol ventrikül hipertrofisinde KHD azalmaktadır. Kalp hızı değişkenliği ve sol ventrikül kitle indeksi arasında negatif korelasyon mevcuttur (73).

#### **2.2.3.6. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOA) KHD azalmıştır. Hipoksemi, hiperkapni, pulmoner basınçta artış, konjestif kalp yetmezliğinin ortaya çıkması, egzersizin kısıtlanması, kas güçsüzlüğü ve kaşeksi KHD'yi etkileyebilmektedir. Artmış hava yolu rezistansı, KOAH hastalarında respirasyonda efor artışına neden olmaktadır ve sonuç olarak OSS etkilenmektedir (74).

#### **2.2.3.7. Kronik Böbrek Yetmezliği**

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda otonom disfonksiyonun olduğu iyi bilinmektedir. Bu hastalarda anormal parasempatik aktivite vardır (75). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda AKÖ sık rastlanılan ölüm nedenidir. Kalp hızı değişkenliğinde azalma ve otonom disfonksiyon AKÖ riski açısından rol oynarlar. Kronik böbrek yetmezliğinde saptanan azalmış KHD bulguları anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri ve beta blokörleri (BB) içeren agresif tedavi gerektirir. Hemodiyalizin KBY hastalarında KHD'yi iyileştirdiği görülmüştür (75).

#### **2.2.3.8. Kronik Karaciğer Hastalığı**

Kronik karaciğer hastalığında; artmış kan volümü ve kardiyak outputa neden olan hiperdinamik dolaşım vardır. Ayrıca bu hastalarda periferik vasküler direnç azalmıştır. Otonom disfonksiyon bu hastalarda sık rastlanılan bulgudur. Kalp hızı değişkenliği belirgin olarak azalmıştır. Karaciğer hastalığının ciddiyeti ile KHD'de azalmanın büyüklüğü doğru orantılıdır (76).

### **2.2.3.9. Diyastolik Kalp Yetmezliği**

Diyastolik kalp yetmezliği (DKY); kalp yetmezliği olan hastaların %40'ını oluşturmaktadır. Sistolik kalp yetmezliği olan hastalara göre bu hastaların prognozu daha iyidir (77). Bazı KHD parametreleri DKY'de azalmakla birlikte, bu azalma sol ventrikül sistolik fonksiyonu kadar belirgin değildir. Kalp hızı değişkenliğindeki azalma,  $\beta$ -adrenarjik tonus ve artmış sempatik aktivite ile ilişkili olabilir. Kalp hızı değişkenliği, DKY'ye sahip olan yüksek riskli hastaların tanımlanmasında kullanılabilir (77).

### **2.2.3.10. Tiroid Hastalıkları**

Tiroid hormonları doğrudan etkilerini miyositleri reseptör ve nükleer düzeyde etkileyerek, dolaylı etkilerini ise hemodinamiyi ve OSS 'de sempatik tonusu değiştirerek gösterir (78). Hipertiroidide sinüzal taşikardi en sık görülen kardiyovasküler bulgudur. Sıklıkla kalp hızı 100/dakikanın üzerindedir, geceleri de devam etmektedir. Sempatik tonus artışı, parasempatik tonus azalması ve miyokardiyal hücrelerin aksiyon potansiyeli ve depolarizasyon sürelerinin kısalmasına bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Sonuç olarak KHD azalmaktadır (78). Hipotiroidide kalp hızındaki düşme atriyoventriküler bloklara neden olabilir. Ventriküler ektopiler ve QT intervalinde uzama görülebilir (iyon kanallarında oluşan değişikliklere bağlı).

### **2.2.3.11. Kardiyovasküler İlaçlar**

Koroner arter hastalığında verapamil ve BB'lerin KHD'yi iyileştirdiği gösterilmiştir. Beta blokörler vagal aktivitede artışa, sempatik aktivitede azalmaya neden olmaktadır. LF komponentinin sabah saatlerinde yükselmesini önlemektedirler (79). Flekainid, enkainid ve moricizine gibi bazı antiaritmik ajanlar MI sonrası hastalarda KHD'yi artırmaktadırlar (80). Digoksin kardiyak vagal tonusu artırmasına rağmen mortalite üzerine olumlu etkisi yoktur (80). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kardiyak vagal kontrolü artırarak; TP, ULF ve VLF'de artışa neden olurlar (81). Miyokard infarktüsü sonrası kinapril, lisinopril ve kaptoprilin KHD'yi iyileştirdiği gözlenmişken bu etki silazapril ve enalapril ile gözlenmemiştir (81). Felodipinin sempatik aktiviteyi artırdığı gözlenmişken, verapamil hipertansif hastalarda otonom fonksiyonu olumlu etkilemektedir (82).

#### **2.2.4. Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Kullanımı**

Kalp hızı değişkenliği, kardiyolojik ve kardiyolojik olmayan birçok çalışmada kullanılmasına rağmen, KHD'nin kullanılması pratikte iki klinik durumda olmaktadır. Kalp hızı değişkenliğinin azalması, akut MI sonrası riskin ve diyabetik nöropatinin erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır

##### **2.2.4.1. Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Riskin Belirlenmesi**

Akut MI sonrası KHD'nin azalması mortalite ve aritmik komplikasyonların güçlü belirleyicisidir (83). Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda RSA'nın olmamasının artmış hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (84). Akut MI sonrası risk stratifikasyonunda KHD; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), artmış ventriküler ektopik aktivite, geç potansiyellerin varlığı gibi risk faktörlerinden bağımsızdır (84). Tüm nedenlere bağlı mortalitenin tahmininde KHD ve SVEF benzerdir. Yapılan bir çalışmada KHD'nin, AKÖ ve ventriküler taşikardi gibi aritmik olayları tahmin etmede SVEF'den daha üstün ve nonaritmik mortaliteye göre aritmik mortalitenin daha güçlü belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (85). Aritmi, fatal reinfarkt, diğer kardiyovasküler olaylar ve AKÖ'yü tanımlamakta kullanılmaktadır (86). Akut MI sonrası risk belirlenmesinde genellikle 24 saatlik ritim holter kayıtları kullanılmaktadır. Kısa süreli kayıtlar da kullanılabilirle beraber azalmış KHD'nin prediktif değeri kayıt süresi ile orantılı olarak artmaktadır (87,88). Akut MI'dan sağ kalan hastalarda, ULF ve VLF komponentlerinin prediktif değeri güçlüdür (88).

##### **2.2.4.2. Diyabetik Nöropatinin Belirlenmesinde**

Diyabetik nöropatinin klinik semptomları postural hipotansiyon, gastroparezi, yutmada güçlük, mesane atonisi, persistan taşikardi, nokturnal diaredir. Otonom nöropati geliştiğinde beş yıllık mortalite yaklaşık %50'dir. Kalp hızı değişkenliği, diyabetik nöropatinin belirlenmesinde yararlıdır (69). Erken dönemde, diyabetik nöropati komplikasyonu gelişebilecek ve prognozu kötü olan hastaların belirlenmesinde KHD'nin kullanılacağı bildirilmiştir (89).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışmanın yapıldığı yer**

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniği ve Romatoloji kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Hastalar, hastanemiz etik kurul onayı alındıktan sonra Helsinki Deklarasyonu, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu'nda belirtilen esaslara uygun olarak ve hastaların bilgilendirilmesinden sonra yazılı izinleri alınarak çalışmaya dahil edildi.

#### **3.2. Çalışmaya Alınan Hastaların Seçimi**

Hasta grubu KSÜ Tıp Fakültesi romatoloji kliniğinde 2010 Mart – 2010 Eylül tarihleri arasında ayaktan takip edilen, aktif dönemde olmayan ve Tel-Hashomer kriterlerine göre FMF tanısı alan 30 hastadan oluştu (17 kadın/13 erkek, ortalama yaş  $34,9 \pm 9,14$ ). Kontrol grubu için kardiyoloji kliniğine çarpıntı ve ritim düzensizliği yakınmaları ile başvuran ancak yapılan klinik kardiyolojik değerlendirme, ekokardiyografik inceleme ve ritim holter analizinde herhangi bir anormallik saptanmayan 30 sağlıklı bireyden (19 kadın/11 erkek, ortalama yaş  $33,27 \pm 8,6$ ) oluştu. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı, fizik muayene yapıldı ve 12 kanallı EKG çekildi. Transtorasik ekokardiyografik inceleme ve 24 saatlik ritim holter analizi yapıldı. Tüm FMF hastaları, romatoloji kliniğinde takip edilmekte ve aynı dozda kolşisin (1.5 mg/gün) kullanmaktaydı.

#### **3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

1. Koroner arter hastalığı
2. Tip 1 ve Tip 2 DM
3. Hipertansiyon
4. Otonom sinir sistemi üzerine etkisi olduğu bilinen ilaç kullanımı
5. Sol ventrikül duvar duvar hareket bozukluğu
6. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %50 nin altında olması
7. Primer kardiyomiyopati
8. Atriyal fibrilasyon ve diğer EKG anormalliği
9. Kalp kapak hastalığı

10. Dislipidemisi
11. Böbrek fonksiyon bozukluğu
12. Kronik karaciğer hastalığı
13. Tiroid bezi disfonksiyonu
14. Amiloidoz gelişen hastalar
15. Anemi
16. Akut ve kronik enfeksiyon
17. Ailevi akdeniz ateşi dışında romatolojik hastalık
18. Kronik akciğer hastalığı
19. Perikardit

### **3.4. Ekokardiyografik İnceleme**

Ekokardiyografik inceleme sol yan yatar pozisyonda, Vivid 7 Dimension ekokardiyografi cihazı (Vingmed Ultrasound, GE, Horten, Norveç) ile yapıldı. İki boyutlu ekokardiyografik inceleme ile parasternal uzun ve kısa eksen, apikal 2 ve 4 boşluk görüntüleri, ayrıca parasternal uzun eksen görüntülerde M-mod yardımı ile sol ventrikül çapları, interventriküler septum ve posteriyor duvar kalınlıkları belirtilen yöntemlere uygun şekilde değerlendirildi ve hesaplandı (90). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı. Sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) Devereux formülüne göre hesaplandı (91), vücut yüzey alanına oranlandı.

### **3.5. 24 Saatlik Ritim Holter Analizi**

Standart ritim holter kayıt sistemi (Century 2000/3000 HRV Paket Sistemi, version 1.32) kullanıldı. Bütün kayıtlar öncelikle R-R aralıkları manuel olarak belirlendikten sonra, Century 2000/3000 HRV Paket Sistemi kullanılarak analiz edilmiştir. Bütün kayıtlar saat 14:00 ile 24 saat sonra 14:00 arasında alındı. Analizlerde sadece normal morfolojik karakterde olan atımların olduğu siklüsler çalışmada kullanılmıştır. Ektopik atımlar arası, normal ve ektopik atımlar arası aralık ve artefaklar arasında belirgin olmayan aralıklar çalışmadan çıkarılmıştır. Nabız değişkenliği 2 şekilde değerlendirildi: zaman kaynaklı analizler ve frekans kaynaklı analizler. Bütün R-R aralıklarının standart sapması (SDNN), komşu R-R intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü (RMSSD) ve

5 dakikalık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapması (SDANN) aralıkları ile zaman kaynaklı analizler yapıldı. Spektral ölçümler fast-Fourier dönüşüm metodu ile elde edilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerikan Derneğinin Pacing ve Elektrofizyolojisine uygun olarak olarak, kayıtlar farklı 5 dakikalık periyodların ortalaması ile alınmıştır. 0.003 MHz ile 0.40 Hz arasındaki nabız spektrumunun gücü toplam enerji(ms<sup>2</sup>) olarak tanımlanmıştır. Bu güç iki komponente bölünmüştür; düşük frekans (LF) (0.04-0.15Hz) ve yüksek frekans (HF) (0.16-0.4 Hz). Yüksek frekans parasempatik aktivitenin, düşük frekans sempatik aktivitenin göstergesidir. Ayrıca düşük frekansın yüksek frekansa oranı ölçüldü (LF/HF), bu sempatovagal dengeyi göstermektedir (52). Bu oranın yüksek değerleri dominant sempatik aktiviteyi gösterir.

### **3.6. İstatistiksel analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS (for Windows) 12.0 sürümü kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler frekans (%) olarak belirlendi. Grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Student t-testi, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlam sınırı p<0.05 olarak kabul edildi.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Temel Klinik ve Ekokardiyografik Özellikler**

Çalışma grubunun temel klinik ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.



Tablo 4. Çalışma grubunun temel klinik ve ekokardiyografik özellikleri

	Hasta grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	P
Yaş (yıl)	34,90± 9,14	33,27± 8,60	0,479
Cinsiyet (kadın/erkek)	17/13	19/11	0,920
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,67± 4,12	22,82± 5,82	0,033
VYA (m <sup>2</sup> )	1.8 ± 0.4	1.8 ± 0.5	0.832
Nabız	77,87± 11,17	77,67± 9,85	0,942
SKB (mmHg)	106,33± 12.10	105,50± 6,99	0,745
DKB	70,43± 6,65	70,83± 5,09	0,795
SVEDD (mm)	46,87± 4,30	45,57± 3,89	0,225
SVESD (mm)	29,57± 3,60	28,83± 3,52	0,429
IVS (mm)	9,23± 1,1	9,1± 1,22	0,116
PW (mm)	8,50± 1,25	8,27± 0,785	0,116
SV kütle indeksi (g/m <sup>2</sup> )	90.3 ± 15.3	88.3 ± 16.7	0.448
SVEF (%)	66,40± 5,51	66,70± 5,28	0,830
D1 (mm)	31,60± 5,74	30,53± 4,40	0,423
Hastalık süresi (ay)	88.4 ± 97.3		

VKİ: Vücut kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SVEDD : Sol ventrikül diyastol sonu çap, SVESD: Sol ventrikül sistol sonu çap, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PW: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, D1: Sol atriyum çapı

#### 4.2. Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri

Çalışma grubunun KHD parametreleri Tablo 5’de gösterilmiştir. Zaman bağımlı ölçümler olan; SDNN, SDANN ve RMSSD değerleri gruplar arasında benzerdi (sırasıyla; p=0,605, p=0,984 ve p=0,235). Frekans bağımlı ölçümler olan TP, HF, LF ve LF/HF değerlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. (sırasıyla; p=0,073, p=0,639, p=0,051 ve p=0,338).

Tablo 5. Çalışma grubunun kalp hızı değişkenliği parametreleri

	Hasta grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	P
SDNN (msn)	124,67± 40,79	129,87± 36,48	0,605
SDANN(msn)	11,43± 38,41	11,23± 38,98	0,984
TP(msn <sup>2</sup> )	2898,31± 1652,70	3738,01± 1896,15	0,073
RMSDD(msn)	33,43± 17,39	38,17± 12,80	0,235
LF(msn <sup>2</sup> )	596,16± 334,07	805,80± 471,00	0,051
HF(msn <sup>2</sup> )	290,41± 290,25	322,20± 222,54	0,639
LF/HF(msn <sup>2</sup> /msn <sup>2</sup> )	3,57± 2,57	3,05± 1,40	0,338

SDNN: Tüm NN intervallerinin standart sapması, SDANN: 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması, RMSDD: Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü, LF: Düşük frekans, HF: Yüksek frekans, TP: Toplam güç

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda,24 saatlik ritim holter analizi ile tespit edilen zaman ve frekans kaynaklı KHD parametrelerinin FMF hastalarında kontrol grubuna benzer olduğunu bulduk. Ailevi akdeniz ateşi hastalığı ataklar halinde tekrarlayan ateş ve seröz zarların inflamasyonuyla seyreden otozomal resesif geçişli otoimmün romatizmal bir hastalıktır. Romatizmal hastalıkların kardiyovasküler sistem üzerine bazı olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bu olaylar arasında kardiyak ileti sistemi hastalıkları ve aritmiler önemli yer teşkil etmektedir. Ventriküler aritmilerin önemli nedenlerinden bir tanesi otonomik tonustaki dalgalanmalardır. (21,22). Günümüzde otoimmün romatolojik hastalıklarda kardiyovasküler etkilenmeyi ve otonomik disfonksiyonu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (3-14). Otonomik fonksiyonları değerlendirmek için birçok laboratuvar testi kullanılmaktadır. Mental stres testleri, kanda bazı

hormonal mediatörlerin ölçümü ve farmakolojik testler bunlardan bazılarıdır.(92,93 fmf). Günümüzde OSS ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişkiyi kantitatif olarak değerlendirebilen en iyi yöntemlerden bir tanesi de KHD ölçümüdür (22,23). Kalp hızı değişkenliği; kalp hızında atımdan atıma olan değişikliklerdir. İspirasyonla kalp hızı artarken, expirasyonla azalmaktadır(45). Normal sinüs ritmindeki sağlıklı kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli değişmesi beklenen bir özelliktir. Otonom tonus değişiklikleri kalp hızı değişkenliğinin başlıca nedenidir. Parasempatik uyarı kalp hızını yavaşlatırken, sempatik uyarı artırmaktadır. İstirahatte kalbin otonomik kontrolü parasempatik sistem tarafından kontrol edilmektedir. Kalp hızı değişkenliği, EKG monitörizasyonu ile zamana ve frekansa dayalı olmak üzere iki yöntemle ölçülür. En basit ölçüm, zamana dayalı olan yöntemdir. Zaman ölçümlerinden; genel KHD'yi yansıtan SDNN, uzun dönem komponentlerinden SDANN ve kısa dönem komponentinden olan RMSSDD'nin kullanımı önerilmiştir (55). Frekans bağımlı ölçümler, kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırır. Güç spektral yoğunluk (power spectral density=PSD) analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0–0,5 Hz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur (54). Bu frekans bantlarından en sık LF, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF'nin artması parasempatik etkiyi, LF'nin artması ise sempatik etkiyi göstermektedir (52). Sağlıklı bireylerde LF/HF, sempatik ve vagal tonus arasındaki dengeyi göstermektedir (52). Bu oranın yüksek olması sempatik aktivitenin dominant olduğunu gösterir. Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu görülmüştür(.55)

Evrengül ve ark. Larının KHD'yi kullanarak yaptıkları bir çalışmada, romatoid artrit hastalarında sempatik aktiviteyi gösteren LF komponentinin arttığı parasempatik aktiviteyi gösteren HF komponentinin azaldığı ve LF/HF oranının arttığını gösterilmiştir (94). Bu durumun RA hastalarında ventriküler taşiaritmi ve AKÖ nedeni olabileceği sonucuna varılmıştır (94). Laversuch ve ark. ları spectral analizler kullanarak sistemik lupus eritamotozus hastalarında KHD'nin baskılandığını göstermişlerdir (95). Ailevi akdeniz ateşi hastalarında otonomik fonksiyonları değrlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Rozenbaum ve ark. larının tilt testi kullanarak yaptıkları ve 55 FMF hastası aldıkları bir çalışmada; postural taşikardi sendromu, ortostatik hiotansiyon gibi otonomik disfonksiyon bulgularının görüldüğü hastaların oranı %18,1 bulunmuştur (96). Rozenbaum ve ark. larının yaptığı bir diğer çalışmada ise FMF hastalarının kardiyoreaktivite skorlarının önemsiz derecede otonomik disfonksiyon ile uyumlu olduğu bulunmuştur (97). Naschitz ve ark. larının tilt testi kullanarak yaptıkları bir çalışmada ise kardiyovasküler reaktivite skorunun FMF

hastalarında otonomik disfonksiyon ile uyumlu olduğu ve bu skorun şüpheli FMF vakalarının tanısında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (98). Bu çalışmalar (96,97,98) arasındaki tutarsızlık; FMF hastalarında sempatik ve parasempatik aktivitenin değerlendirilmesi, dolayısıyla başta ventriküler taşiaritmi potansiyeli olmak üzere kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin araştırılması için farklı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Otonomik sinir sistemi ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişkinin kantitatif olarak değerlendirildiği KHD ölçümü basit ve güvenilir bir teknik olmasından dolayı günümüzde sıkça kullanılmaktadır (2,23). Literatürde KHD kullanılarak FMF hastalarında otonomik fonksiyonların değerlendirildiği sadece bir çalışma mevcuttur (24). Nussinovitch ve ark. larının yaptığı bu çalışmada zaman ve frekans kaynaklı KHD parametrelerinin FMF hastalarında kontrol grubuna benzer olduğu bulunmuş. Ancak, bu çalışma kısa süreli kayıtlar alınarak yapılan sınırlı bir çalışmadır. Oysa KHD parametrelerinin güvenilirliğinin kayıt süresi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (88,89). Çalışmamızda 24 saatlik ritim holter kayıtlarından elde edilen KHD parametreleri incelenmiştir. Nussinovitch ve ark. larının sonuçları ile uyumlu olarak FMF hastalarında KHD parametrelerini kontrol grubuna göre benzer bulduk. Hem Nussinovitch ve ark. larının hem de bizim çalışmamızdaki FMF hastaları düzenli olarak düşük doz kolşisin kullanan hastalardan oluşmuştur. Kolşisinin in vitro yapılan bir deneyde kardiyak konotropik etkileri olduğu gösterilmiş (99). Ancak literatürde terapötik dozda kolşisin kullanan hastalarda kardiyak etkilenim ile ilgili veri sınırlıdır. Kolşisin kullanmayan hastalarda veya yüksek dozlarda kolşisin kullanan hastalarda otonomik fonksiyonların nasıl etkilendiğini bilmiyoruz. Romatoid artrit, Sjögren sendromu ve sistemik lupus eritematosuz (SLE) gibi diğer romatizmal hastalıklarda otonomik disfonksiyon tespit edilmiş olmasına rağmen (94,100); hem Nussinovitch ve ark. larının hem de bizim çalışmamızda FMF hastalarında otonomik disfonksiyon tespit edilmedi. Romatoid artrit, SLE gibi hastalıklar kronik sistemik inflamasyonla seyreden hastalıklardır. Ayrıca bu çalışmalardaki hastalar bizim çalışmadaki hasta grubuna göre ileri yaştaki hastalardan oluşmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ileri yaş ve inflamasyon belirteçleri (CRP...vb.) ile kardiyak otonomik tonustaki bozulma arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (101,102). Ailevi Akdeniz ateşinin ataklar halinde ateş ve inflamasyonla seyreden bir hastalık olması, diğer çalışmalardaki (94,100) yaş ortalamasının daha yüksek olması ve hasta grubumuzun aktif dönemde olmaması diğer çalışmalardakinden farklı olarak FMF'de otonomik fonksiyonların korunmasının nedenleri olarak açıklanabilir.

Ailevi akdeniz ateşi hastalarında kardiyak otonomik disfonksiyon olup olmadığını söyleyebilmek için daha büyük hasta gruplarını içeren, genetik belirteçlerin de kullanıldığı

kardiyak otonomik fonksiyonunların kalp hızı toparlanması gibi farklı tekniklerle değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; çalışmamızda 24 saatlik ritim holter analizi ile tespit edilen zaman ve frekans kaynaklı KHD parametreleri FMF hastalarında kontrol grubuna benzerdir.

## **6. KISITLAMALAR**

Çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı en önemli kısıtlamadır. Otonomik disfonksiyonun sadece 24 saatlik ritim holterden elde edilen KHD ile değerlendirilmesi, kardiyak otonomik disfonksiyonun kalp hızı toparlanması ile veya tilt testi ile değerlendirilmemesi ve FMF hastalarındaki genetik belirteçlerle korelasyon kurulamaması diğer kısıtlılıklardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever A survey of 470 cases And review of the literature *Am J Med* 1967;43:227-53
2. Onen F. Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int* 2006; 26:489-96.
3. Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DPM (2000) Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from to 1992. *Scand J Rheumatol* 29:29-37
4. Monson RR, Hall AP (1976) Mortality among arthritics. *J Chron Dis* 29:459–67
5. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K (1985) Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ* 290:1797–1799
6. Prior P, Symmons DPM, Scott DL et al. (1984) Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 23:92–99
7. Del Rincon I, Williams K, Stern MP et al. (2000) High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors abstract. *Arthritis Rheum* 43 [Suppl]:385
8. Mandl T, Jacobsson L, Lilja B, Sundkvist G, Manthorpe R. Disturbances of autonomic nervous function in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1997;26:401-6.
9. Andonopoulos AP, Christodoulou J, Ballas C, et al. Autonomic cardiovascular neuropathy in Sjögren's syndrome. A controlled study. *J Rheumatol* 1998;25:2385–8
10. Barendregt PJ, Van den Meiracker AH, Markusse HM ,et al. Parasympathetic failure does not contribute to ocular dryness in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum. Dis.* 1999;58:746–50.
11. Niemela RK, Pikkujamsa SM, Hakala M, et al. No signs of autonomic nervous system dysfunction in primary Sjögren's syndrome evaluated by 24 hour heart rate variability. *J Rheumatol* 2000;27:2605–10.
12. Mandl T, Bornmyr SV, Castenfors J et al. Sympathetic dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2001;28:296-301.

13. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2010-9
14. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001;20:123-7.
15. Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C, et al. Evaluation of intima media thickness of the common and internal carotid arteries with inflammatory markers in familial Mediterranean fever as possible predictors for atherosclerosis. *Rheumatol Int.* 2008;28:1211-6.
16. Sari I, Arican O, Can G, et al. Assessment of aortic stiffness and ventricular functions in familial Mediterranean fever. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:271-8.
17. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S, et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis.* 2007;195:161-7
18. Akcay A, Acar G, Sayarlioglu M, et al. QT dispersion and transmural dispersion of repolarization in patients with familial Mediterranean fever *Mod Rheumatol* (2009) 19:550-55
19. Malik M. Heart rate variability. *Curr opinion cardiology* 1998;13:36-44
20. Lown B, Verrier RL: neural activity and ventricular fibrillation *N Eng J. Med* 1976;294:1165-70
21. Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias in cardiac electrophysiology: from cell to Bedside (eds Zipes DP, Jalife J) Philadelphia WB Saunders co,1990;330-43
22. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;249:867-75
23. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, et al. Heart rate variability and sympatovagal modulation *Cardiovasc Res* 1996;32:208-16.
24. Nussinovitc N, Livneh A, Katz K, et al. Heart rate variability in familial mediterranean fever. *Rheumatol Int* DOI 10.1007/s00296-009-1214-y
25. Kayıkçığlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:238-45.
26. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659- 64.
27. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of Familial Mediterranean fever. *Arthrit Rheum* 1997;40(10):1879-85.



28. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial mediterranean fever at the Millenium. Clinical spectrum ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National institutes of Health. *Medicine* 1988;77(4):268-97.
29. Janeway TC, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndorme, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assos Am Physicans* 1980;23:504-18.
30. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326(23):1509-13.
31. International FMF consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90(4):797-807.
32. French FMF consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17(1):25-31.
33. Tunca M, Akar S, Hawkins PN, et al. The significance of paired MEFV mutations in individuals without symptoms of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 2002;10(12):786-9.
34. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1-11.
35. Koklu S, Ozturk MA, Balci M, et al. Interferon-gamma levels in familial Mediterranean fever. *Joint Bone Spine* 2005;72:38e40.
36. Schapira D, Ludatscher R, Nahir M, et al. Severe myalgia in familial Mediterranean fever: Clinical and ultrastructural aspects. *Ann Rheum Dis* 1988;47(1):80-3.
37. Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314(16):1001-5.
38. Düzova A, Özen S. Ailesel Akdeniz atesinin kliniği ve tanısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):12-20.
39. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* 1991; 70: 246-56
40. Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1983; 52: 137-146
41. Doğanavsargil E ,Keser G. Ailesel Akdeniz atesi: Gümüşdiş G, Doğanavsargil E, editör. *Klinik Romatoloji*. İstanbul:Deniz Matbaası;1999.s.467-74.

42. Incel NA, Saracoglu M, Erdem HR. Seronegative spondyloarthropathy of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2003;23(1):41-43.
43. Tunca M, Kırkali G, Soytürk M, et al. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1999;353(9161):1415
44. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002;61(1):79-81.
45. Sloan RP, Shapiro PA, Bigger T Jr, et al. Cardiac autonomic control and hostility in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:298-300.
46. Levy MN: Sympathetic-parasympathetic interactions in heart. *Circ Res*. 1971;29: 437-45.
47. Chess GF, Tam RMK, Calaresu FR. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol* 1975;228:775-80.
48. La-Rovera MT, Mortara A, Sandrone G, et al. Autonomic nervous system adaptation to short term exercise training. *Chest* 1992;101:299-304
49. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudili MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:151-53.
50. Hon EH, Lee ST: Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: Further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965;87:814-26.
51. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52-53.
52. Iellamo F, Legramente M, et al. Effects of a Residential Exercise Training on Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2000;102:2588-92.
53. Bigger JT, Albrecht P, et al. Comparison of time and frequency domain based measures of cardiac parasympathetic activity in holter recordings after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989,64:536-8.
54. Malik M, Xia R, et al. Influence of the recognition artefact in the autonomic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability. *Med Biol Eng Comput* 1993;31:539-44.
55. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93,1043-65.
56. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84:1482-92.

57. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998;98:2334-51.
58. Baron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1053-60.
59. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with healed myocardial infarction. *Circ Res*. 1991;68:1471-81.
60. De Ferrari GM, Salvati P, Grossoni M, et al. Pharmacological modulation of the autonomic nervous system in the prevention of sudden cardiac death: a study with propranolol, methacholine and oxotremorine in conscious dogs with healed myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:283-90.
61. Minisi AJ, Thames MD. Effects of chronic myocardial infarction on vagal cardiopulmonary baroreflex. *Circ Res*. 1989;65:396-403.
62. Kleiger RG, Millier JP, Bigger JT. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
63. Malik M, Farrell T, Camm AJ: Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990;66:1049-54.
64. Dzau VJ, Sarbs FM. Regulation of lipoprotein metabolism by adrenergic mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10:2-6.
65. Schwartz PJ, La Rovere MT, et al. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85(suppl I):I-77-I-91
66. Wharton JM, Coleman RE, Strauss HC. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Trends Cardiovasc Med* 1992;2:65-71.
67. Malik M, Farrell T, et al. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989; 10:1060-74.
68. Freeman R, Saul JP, Roberts MS, et al. Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Arch Neurol*. 1991;48:185-90.
69. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst*. 1988;23:143-153.

70. Ewing DJ, Martin CN, Young RT, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetic care* 1985;8:491-98.
71. Guzzetti S, Dassi S, Pecis M, et al. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. *J Hypertens*. 1991;9:831-38.
72. Parati G, Di Rienzo M, Gropelli A, et al. Heart rate and blood pressure variability and their interaction in hypertension. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart Rate Variability*. Armonk, NY: Futura; 1995:465-78.
73. Mandawat MK, Pringle SD, et al. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* 1993;73:139-44
74. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-55.
75. Coquet I, Mousson C, Rifle G et al. Influence of ischaemia on heart rate variability in chronic haemodialysis patients. *Ren Fail* 2005; 27:7-12.
76. Chen KY, Chen CI et al. Cardiac autonomic dysregulation in patients with acute hepatitis. *Am J med sci*. 2006;332:164-7.
77. Vasan RS, Benjamin EJ, et al. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure and epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-74.
78. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Thyroid disease and its treatment: Short term and long-term cardiovascular consequences. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:626-31.
79. Molgaard H, Mickley H, Pless P, et al. Effects of metoprolol on heart rate variability in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1993;71:1357-59.
80. Zuanetti G, Latini R, Neilson JMM, et al and the Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG). Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:604-12.
81. Binkley PF, Haas GJ, Starling RC, et al. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:655-61.
82. Petretta M, Canonico V, Madrid A, et al. Comparison of verapamil versus felodipine on heart rate variability in hypertensive patients. *J Hypertens*. 1999;17:707-13.

83. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59:256-62.
84. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 1978;2:52-3.
85. Malliani A, Recordati G, Schwartz PJ. Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibres with atrial and ventricular endings. *J Physiol (Lond).* 1973;229:457-69.
86. Greene HL, Richardson DW, Barker AH, et al. and the CAPS Investigators. Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic (the Cardiac Arrhythmia Pilot Study). *Am J Cardiol.* 1989;63:1-6.
87. Malik M, Camm AJ. Significance of long-term components of heart rate variability for the further prognosis after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1990;24:793-803.
88. Malik M, Farrell T, Camm AJ. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990;16:978-85.
89. Smith S. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age related normal range. *Br Med J.* 1982;285:1599-1601.
90. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79-108.
91. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
92. Hilz MJ, Dutsch M (2006) Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve* 33:6–20
93. Freeman R (2006) Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol* 117:716–30
94. Evrengül H, Dursunoglu D, Cobankara V, et al. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* (2004) 24: 198–02.
95. Laversuch CJ, Seo H, Modarres H, et al. Reduction in heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24:1540–4
96. Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, et al. (2002) Cardiovascular autonomic dysfunction in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 29:987–89

97. Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, et al. (2004) Cardiovascular reactivity score for the assessment of dysautonomia in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 24:147–52
98. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, et al. (2004) Patterns of cardiovascular reactivity in disease diagnosis. *Q J Med* 97:141–51
99. Klein I (1983) Colchicine stimulates the rate of contraction of heart cells in culture. *Cardiovasc Res* 17:459–65
100. Stojanovich L, Milovanovich B, De Luka SR, et al. (2007) Cardiovascular autonomic dysfunction in systemic lupus, rheumatoid arthritis, primary Sjogren syndrome other autoimmune diseases. *Lupus* 16:181–85.
101. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004;25:363-70.
102. Juttler E, Tarabin V, Schwaninger M. Interleukin-6 (IL-6): a possible neuromodulator induced by neuronal activity. *Neuroscientist* 2002;8:268-75.