

164613_{ii}

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

İNMEMİŞ TESTİSLİ ÇOCUKLARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ
ANALİZİ İLE SEMPATO-PARASEMPATİK DENGİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Levent DUMAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. F. Cahit TANYEL

ANKARA
2005

ÖZET

DUMAN, L., İnmemiş testisli çocuklarda kalp hızı değişkenliği analizi ile sempato-parasempatik dengenin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Tezi. Ankara, 2005. İnmemiş testis (İT) ile ilgili kese ve kremaster kası örneklerinin incelenmesi sempatik tonusta azalma, parasempatik tonusta artma olduğunu göstermiştir. Sempato-parasempatik denge (SPD) kalp hızı değişkenliği analizi (KHDA) ile de saptanabilmektedir. İT'li ve normal çocuklarda KHDA ile SPD'yi saptamak ve karşılaştırmak amacıyla prospektif bir klinik çalışma planlanmıştır. Çalışma bilinen herhangi bir sistemik, nörolojik, otonom veya kardiyak hastalığı olmayan tek taraflı İT'i olan 13 çocuk ile her iki testisi skrotumda olan 11 çocukta yapılmıştır. KHDA ile düşük ve yüksek frekans oranları saptanarak gruplar varyans analizi ile karşılaştırılmıştır. 0.05'den az olan p değerleri anlamlı kabul edilmiştir. İT gurubunda ortalama yaş 4.9 ± 3.6 yıl, kontrol gurubundaki ise 6.7 ± 3.1 yıldır. Yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.226$). KHDA ile hesaplanan SPD (düşük frekans/yüksek frekans oranı) İT gurubunda 1.401 ± 0.896 , kontrol gurubunda ise 2.338 ± 2.059 olarak bulunmuştur. Bu bulgu İT'te SPD'nin parasempatik sistem lehine bozulduğunu göstermektedir ($p=0.029$). İT'te sadece kese ve kremaster kasında değil, otonom dengede genel olarak parasempatik tonus lehine bir artma olduğu anlaşılmaktadır. Bu artış periferik değil, santral mekanizmalardır. KHDA sonuçları İT'te asıl patolojinin otonomik dengeyi de etkileyen santral mekanizmalarda olduğunu düşündürmektedir

Anahtar Kelimeler: İnmemiş testis, sempato-parasempatik denge, kalp hızı değişkenliği analizi, çocuk

ABSTRACT

DUMAN, L., Sympatho-parasympathetic balance is changed in favor of parasympathetic tonus among boys with undescended testis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Pediatric Surgery. Ankara, 2005. Evaluations of sacs and cremaster muscles associated with undescended testis (UT) reveal evidence of a decrease in sympathetic, but an increase in parasympathetic tonuses. Sympatho-parasympathetic balance (SPB) can be determined through the analysis of heart rate variability (HRV). A prospective clinical study has been conducted to define and compare the HRV in boys with UT and in boys without any pathology. 13 boys with unilateral UT and 11 boys with normal testicular localization were evaluated. None of the boys have not had any known systemic, neurological, autonomic and cardiac diseases. Rates of low and high frequency were determined by HRV and were compared with analysis of variance and p values less than 0.05 were considered to be significant. Ages of boys with UT (4.9 ± 3.6 years) and controls (6.7 ± 3.1 years) were similar ($p=0.226$). SPB (low frequency/high frequency) were 1.401 ± 0.896 and 2.338 ± 2.059 in boys with UT and controls respectively ($p=0.029$). SPB in boys with UT is shifted in favor of parasympathetic tonus. UT is associated with an alteration in autonomic nervous system that involves the central mechanisms.

Keywords: Undescended testis, sympatho-parasympathetic balance, heart rate variability, child

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
GİRİŞ	8
GENEL BİLGİLER	9
2.1. Testisin İnişi ve İnmemiş Testis	9
2.2. Otonom Sinir Sistemi	11
2.2.1. Sempatik Sistem	11
2.2.2. Parasempatik Sistem	11
2.3. Testisin İnişinde Otonomik Sinir Sisteminin Rolü	12
2.4. Kalp Hızı Değişkenliği Analizi	13
2.4.1. Kalp Hızı Değişkenliğini Etkileyen Faktörler	16
GEREÇ VE YÖNTEM	17
BULGULAR	18
TARTIŞMA	22
SONUÇLAR	24
KAYNAKLAR	25

SİMGELER VE KISALTMALAR

İT	İnmemiş testis
SPD	Sempato-parasempatik denge
KHD	Kalp hızı değişkenliği
KHDA	Kalp hızı değişkenliği analizi
OSS	Otonom sinir sistemi
PV	Prosessus vajinalis
PHÖ	Programlı hücre ölümü
TNF	Tümör nekroze edici faktör
PLC	Fosfolipaz C
IP3	İnositol 1,4,5-trifosfat
DAG	Diasilgliserol
Hz	Herz
FFT	Fast Fourier Transformasyon
ÇDF	Çok düşük frekans
DF	Düşük frekans
YF	Yüksek frekans

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1	PHÖ'de ekstrensik ve intrensik yollar	10
2.2	KHD kaydı	14
2.3	KHD kayıt örneği	15
2.4	Frekans dağılım grafiği	16
4.1	İT ve kontrol guruplarına ait yaş dağılımları	18
4.2	Gurupların dağılımı	19
4.3	İT ve kontrol guruplarında YF ve DF değerlerinin dağılımı	19
4.4	DF/YF oranlarının guruplara göre dağılımı	20
4.5	İT lokalizasyonuna göre DF/YF oranları	21



GİRİŞ

Testisin hamileliğin 28. haftasında skrotuma indiği bilinmektedir. Birçok teoriye rağmen testisin iniş mekanizması hala tam anlaşılammıştır. Bu konuda günümüzde en önemli otoritelerden biri olan Prof. Dr. John M. Hutson'a göre, testisin inişini açıklayan güncel üç ana görüş bulunmaktadır⁽²³⁾. Bu görüşlerden biri Tanyel teorisidir. Bu teoriye göre; prosessus vaginalis (PV) basit bir periton uzantısı değil, düz kas içeren özel bir yapıdır. Testisin PV'in içinden indirilmesi işlemi, duvardaki düz kas ve dıştaki kremaster kasının oluşturduğu itici hareketlerle sağlanmaktadır⁽¹²⁾. Düz kas, testisi indirdikten sonra, PV'in kapanması için kaybolmalıdır. Bu da programlı hücre ölümü (PHÖ) ile olmaktadır^(14,17,20,22,17). PHÖ'nün başlaması için geçici olarak sempatik tonus azalmalı, parasempatik tonus göreceli olarak artmalıdır. Sempatik tonustaki azalmanın olmaması veya azalmanın şiddet ve sürece yetersizliğinde düz kas kaybolmamakta, bu da PV'in kapanmasını önlemektedir. Buna karşılık, sempatik tonusta azalmanın zamanından önce olması, düz kas miktarında azalmaya neden olup testisin itici hareketlerle indirilmesini imkansızlaştırmaktadır. Ayrıca zamanından önce olan sempatik tonus azalması, parasempatik tonus artışının kalıcı olmasına neden olmaktadır. İT'li çocuklarda kremaster kası ve kese incelemeleri parasempatik etki baskınlığını göstermektedir^(12,13,14,21).

Sempatik ve parasempatik dengeyi tanımlamada güncel metotlardan biri de KHDA'dir. KHDA'de düşük frekansın yüksek frekansa oranı, SPD 'yi vermektedir^(1,3,7,8,11).

İT'li ve normal çocuklarda KHDA ile SPD'yi saptayarak karşılaştırmak amacı ile prospektif bir klinik araştırma planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

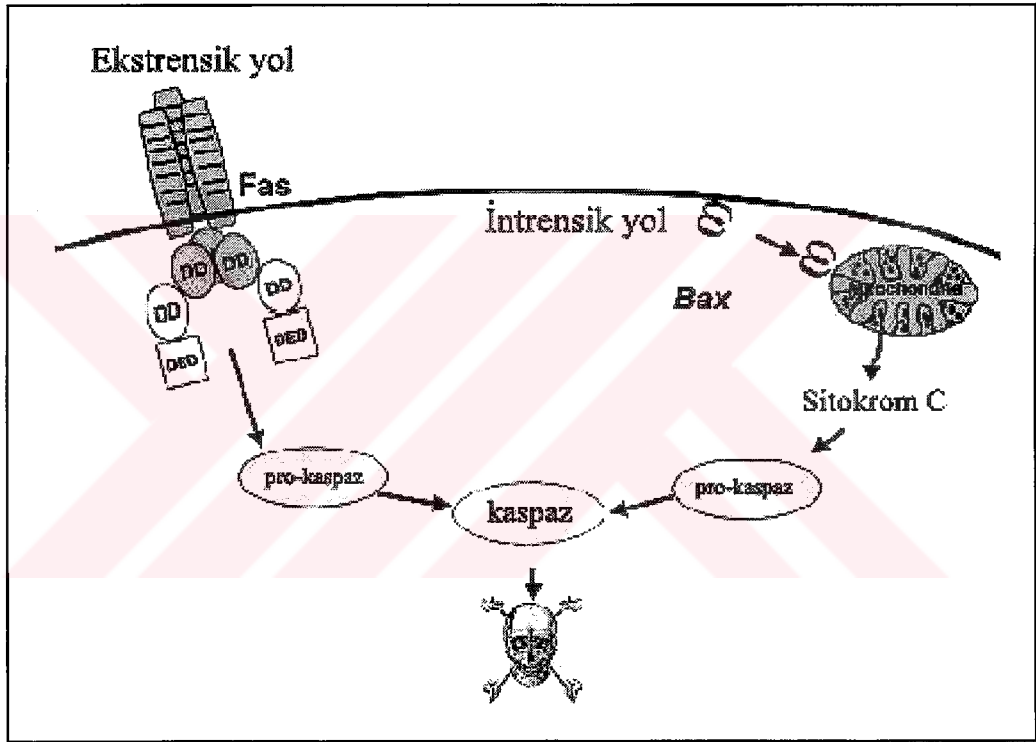
2.1. Testisin İnışı ve İnmemiş Testis

Testisin karın içinde gelişip hamileliğin 28. haftası civarında skrotuma indiği yüzyıllardır bilinmektedir. Testisin inişini açıklamak için günümüze değin çok sayıda teori ileri sürülmüştür. Buna karşın, testisin nasıl indiği konusunda yaygın kabul gören bir görüş yoktur^(4,5). Testisin nasıl indiği bilinmediğinden, İT'in de nedenleri tartışmalıdır. Buna bağlı olarak İT'e eşlik eden testis zedelenmesi ve artmış malignite gelişimi risklerinin nedenleri de bilinmemektedir. Bu durum İT'in tedavisi konusunda da tartışmalara neden olmaktadır. İT tedavisinde hormonların yeri veya ameliyat yaşı tartışmalarının temelinde bu belirsizlikler yatmaktadır.

Testisin inişini açıklamada son 25 yıldır en çok makalesi olan Prof. Dr. John M. Hutson'a göre, üç ana görüş bulunmaktadır⁽²³⁾. Bu ana görüşlerden biri Tanyel tarafından ileri sürülmüştür. Tanyel'e göre gubernakulumun içinde gelişen PV çevresinde hamileliğin 26. haftası civarında düz kas ve çizgili kremaster kası gelişmektedir. Kas geliştikten sonra, ilkel mezenşim dokusu olarak tanımlanan gubernakulum kaybolmaktadır. Testisin PV'in içinden indiği bilinmektedir. Düz kasın varlık nedeni testisi itici hareketlerle indirmektir. Testis indikten sonra düz kas sadece dartos kası olarak kalıp PV boyunca kaybolmaktadır. Düz kasın kaybolması PHÖ ile olmaktadır (12,13,14,20,21)

PHÖ'nde asıl olay kaspaz olarak isimlendirilen proteazların aktivasyonudur. Bu aktivasyon iki şekilde olmaktadır. Ekstrensik denen aktivasyon yolu için Fas ve Fas-ligand sisteminde olduğu gibi, tümör nekroze edici faktör (TNF) ailesinden hücre reseptörlerine ligand bağlanması gerekmektedir. Bu sistem aktive edilirse bazı hücrelerde direkt olarak hücre ölümü gerçekleşirken, diğer hücrelerin ölümü için mitokondrial sistem (intrensik aktivasyon yolu) önemlidir. Bu yol, G-proteinlerine bağlı sinyal iletimiyle fosfolipaz C (PLC) aktivasyonu sonucunda, inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) ve diasilgliserol (DAG) oluşumunu gerektirmektedir. IP3, hücre içi kalsiyum depo membranlarında bulunan IP3 reseptörlerini aktive etmekte, kalsiyum depolardan dışarı çıkmakta ve sitozolik kalsiyum artmaktadır. Bu da

mitokondrial yolun aktivasyonu için ilk basamaktır. Daha sonra mitokondriye kalsiyum yüklenmektedir. PHÖ sırasında hücrelerde kalsiyum yüklenmesi olmaktadır. Kalsiyum yüklenmesinin önlenmesi ile bu tür hücre ölümü engellenebilmektedir. PHÖ'nün dengesini apoptozisi önleyen Bcl-2 ve proapoptotik olan Bax proteinleri sağlamaktadır. Bax hücre ölüm sinyalinden sonra mitokondrial membranların içine girerek mitokondrial geçiş porlarının açılıp, sitokrom c salınımına neden olarak kaspazları aktif hale getirmektedir (2,9,10,20). (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. PHÖ'de ekstrensik ve intrensik yollar

Düz kasın varlığını sürdürebilmesi için sempatik tonus gereklidir. Mitokondrial yolun başlaması için gerekli olan PLC aktivasyonu, IP3 artışı ve hücre içi depolardan kalsiyum boşalarak sitozolik kalsiyumun artması parasempatik tonusla ilgilidir.

Bu bulgular, PV çevresindeki düz kasın PHÖ'e gitmesinde sempatik tonusta azalma ve parasempatik tonusta artma gereğini düşündürmektedir.

2.2. Otonom Sinir Sistemi

Sinir sisteminin vücudun visseral fonksiyonlarını kontrol eden kısmına otonom sinir sistemi (OSS) denmektedir. İstemsiz, visseral ve vegetatif sinir sistemi olarak da adlandırılmaktadır. Bu sistem arteriyel basınç, gastrointestinal motilite ve sekresyon, mesane boşalması, terleme, vücut ısısı ve diğer bir çok aktivitenin kontrolüne yardım etmektedir. Başlıca omurilik, beyin sapı ve hipotalamusta lokalize olan merkezler tarafından aktive edilmektedir. Fizyolojik olarak OSS'i çift fonksiyona sahip bir sistem olarak düşünülmektedir. Klasik olarak OSS'i iki büyük bölümden oluşmaktadır.

2.2.1. Sempatik Sistem: Genel bir terimle, sempatik sinir sistemi primer olarak korku ve öfke gibi uyarılarla vücudu "dövüş yada kaç" reaksiyonuna hazırlayan organ fonksiyonlarını uyarmaktadır. Aynı zamanda bu fonksiyon için gerekli olmayan organlara olan kan akımını azaltmaktadır. Bu tür reaksiyonlarda santral sinir sistemi aktive olmakta, kan basıncı artmakta, kalp hızlanmakta ve sindirim yavaşlamaktadır. Primer sempatik nöronlar torakal ve lomber spinal korda (T1-L3) yer almaktadır. Bu nöronlar paravertebral sempatik ve periferik ganglionlarda bulunan sekonder yani postganglionik nöronlar ile sinaps yapmak üzere spinal kordu terk ederler. Sempatik preganglionik liflerde mediyatör asetilkolin iken, postganglionik liflerin bazılarında mediyatör asetilkolin çoğunda ise norepinefrindir.

2.2.2. Parasempatik Sistem: Parasempatik sinir sistemi genelde sempatik sinir sistemini dengeleme yönünde fonksiyon göstermektedir. Vücudu "dinlen ve sindir" denilen acil olmayan durumlara hazırlayan organ fonksiyonlarını uyarmaktadır. Parasempatik sinir sistemi koruyucu sistem olarak bilinmektedir. Restorasyondan sorumludur. Parasempatik sinir sistemindeki primer nöronlar, kranial sinir nükleuslarında ve sakral bölgede ise S2, S3 ve S4 nükleusunda yer almaktadır. Bu primer nöronlar inerve ettikleri organların içinde bulunan efektör yani postganglionik nöronlar ile sinaps yapmaktadır. Bütün parasempatik preganglionik ve postganglionik kavşaklarda mediyatör asetilkolindir. Parasempatik sinir sistemi hemen hemen bütün organlarda sempatik sinir sisteminin yaptığı etkinin tam tersini yapar.

Sempatik ve parasempatik tonus devamlı aktif durumda olarak hedef dokular üzerinde zıt etki gösterirler. Bu iki zıt etki arasındaki denge, oluşacak yanıtı belirlemektedir. Sempatik tonus daha değişkendir. Bu nedenle parasempatik tonus artışı ve azalması, sempatik tonustaki artış ve azalmanın göreceli yansımasıdır.

2.3. Testis İnışinde OSS'nin Rolü

Testis inışinin düzenlenmesinde OSS de rol oynamaktadır. Tanyel teorisine göre testisin PV'in içinden indirilmesi işlemi, duvardaki düz kas ve dıştaki kremaster kasının oluşturduğu itici hareketlerle sağlanmaktadır. Düz kas, testisi indirdikten sonra, PV'in kapanması için kaybolmalıdır. Bu da PHÖ ile olmaktadır. PHÖ'nün başlaması için geçici olarak sempatik tonus azalmalı, parasempatik tonus göreceli olarak artmalıdır^(6,14). Sempatik tonusun azalma zamanı, miktarı ve süresindeki değişiklikler santral sinir sisteminin kontrolü altındadır. Sempatik tonustaki azalmanın olmaması veya azalmanın şiddet ve sürece yetersizliğinde düz kas kaybolmamakta, bu da PV'in kapanmasını önlemektedir. Buna karşılık, sempatik tonusta azalmanın zamanından önce olması, düz kas miktarında azalmaya neden olup testisin itici hareketlerle indirilmesini imkansızlaştırmaktadır. Ayrıca zamanından önce olan sempatik tonus azalması, parasempatik tonus artışının kalıcı olmasına neden olmaktadır. Testis indikten sonra parasempatik tonus yüksekliği devam ederse sitozolik kalsiyum artışına bağlı kremaster kası kasılması olmakta, bu da retraktil testisle sonuçlanmaktadır. İT'li çocuklarda kremaster kası ve kese incelemeleri parasempatik etki baskınlığını göstermektedir^(6,13,21,22).

Tip 2 kas lifleri sempatik tonustan daha çok etkilenmektedir. Normal inmiş testisli çocuklarda bu liflerin çapları geniş iken, İT'li çocuklarda selektif olarak tip 2 lif hipotrofisi olmaktadır. Bu da İT'teki kremaster kaslarındaki sempatik tonus azlığını göstermektedir⁽¹⁵⁾.

Sempatik sinir sisteminin bilinen bir özelliği de androjenlerin etkisi altında olmasıdır. Üreme sistemini kontrol eden sempatik sistem seksüel olarak dimorfiktir. Bununla birlikte sempatik sinirlerde androjen reseptörleri yoktur. Afferent sinirlerde androjen reseptörleri bulunmaktadır. Afferent liflerin

seksüel dimorfizmde rol oynadığı düşünülmektedir. Afferent liflerin kapsaisin (duyu siniri toksini) ile yıkımı sonrası sempatik hiperinervasyon olmaktadır. Bu bulgular androjen reseptörlerinin afferent nörotransmitterleri etkileyerek kremasterin kasılabilirliğini belirlediğini düşündürmektedir^(14,15).

Düz kasta PLC aktivasyonu parasempatik etki ile olmaktadır. Parasempatik sistem daha az androjenlere bağımlıdır. Parasempatik tonusta artış olursa androjen reseptörlerinin kontrolü altında olan afferent nörotransmitterlerde up-regulasyon olarak sempatik tonus azalmaktadır⁽¹⁴⁾.

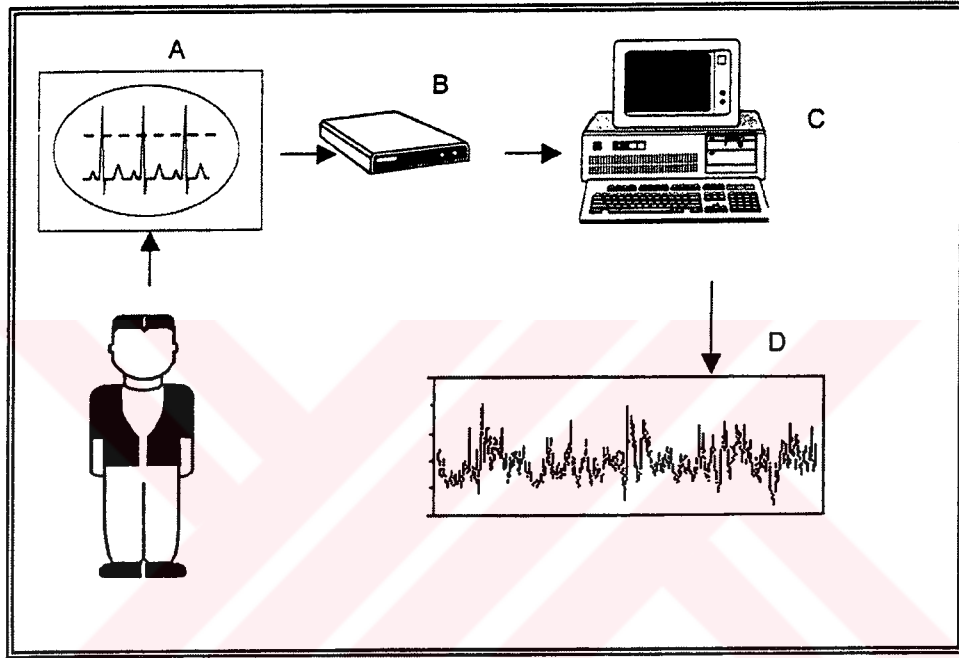
Erkek fetuste gestasyonun 10-20. haftaları arasında yüksek plasental hCG düzeyine bağlı testiküler testosteron üretimi fazladır. 3. trimesterde hipotalamik-pituitar-gonadal aks kontrolü ele alır ve LH düzeyi gestasyon ilerledikçe azalır. Buna bağlı testosteron sekresyonu azalır. 3. trimesterdeki androjen düzeylerindeki bu azalmayla birlikte sempatik tonusunda azalması PV'in kapanmasında rol oynamaktadır⁽¹⁴⁾.

2.4. Kalp Hızı Değişkenliği Analizi

KHDA SPD'yi değerlendirmek için kullanılan non-invaziv elektrokardiyografik bir yöntemdir. Parasempatik uyarılar kalp hızını yavaşlatırken, sempatik uyarılar kalp hızını arttırmaktadır. Sağlıklı bir kişide kalp hızı sempatik ve parasempatik sinir sistemi arasındaki net dengeyle ayarlanmaktadır. KHDA ile sempatik ve parasempatik sistem arasındaki bu denge hesaplanabilmektedir.

Kalp atım hızı sabit değildir. Bu hız temel olarak parasempatik sistem tarafından baskı altında tutulmakla birlikte kalp hızı, SPD'nin anlık değişimleri ve periferik uyarıların etkisi ile sürekli bir dalgalanma göstermektedir. Kalp hızındaki bu değişikliklerin incelenbilmesi için kalp atımlarının bir zaman süresince seri olarak kaydedilmesi gereklidir. Her bir kalp atımının, kendisinden önceki atıma göre ne kadar süre sonra ortaya çıktığı saptanmaktadır. EKG'de atım aralıklarının saptanmasında kullanılacak en uygun dalga, hem diğer dalgalara göre oldukça yüksek voltajlı, hem de hızlı yükselen bir pik olması nedeniyle QRS kompleksinin R dalgasıdır. Kalp hızı değişkenliği (KHD) kayıt ve analizinde kullanılan sistemlerde göğüs üzerine konulan yüzey elektrotları kaydedilen EKG sinyali yeterli oranda yükseltip

uygun bantlarda filtreledikten sonra dijitalize edilerek saklanacağı ve analiz edileceği bilgisayara gönderilmektedir. Uygun algoritmeler kullanan bilgisayar programları dijitalize edilmiş EKG sinyalindeki R dalgalarını belirleyerek aralarındaki uzaklıkları (zaman farkını) saptamaktadır. Böylece elde edilen R-R dizileri çeşitli artefakt giderme işlemlerinden geçirildikten sonra analiz edilmektedir.^(3,8,7,11) (Şekil 2.2)

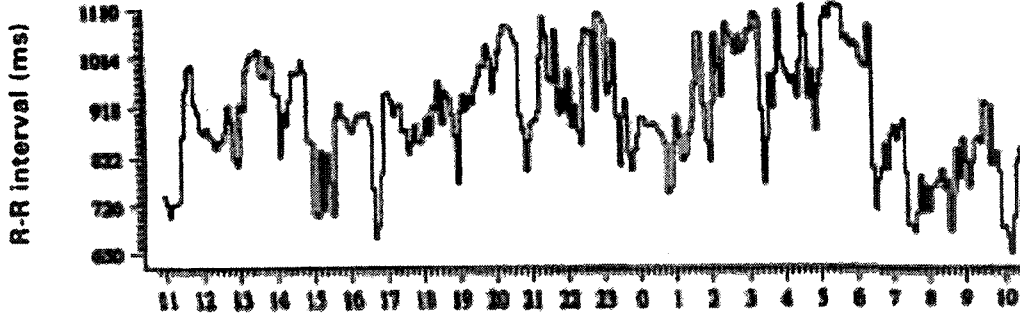


- a- Amplifiye edilen kardiyak elektrik aktivite,
- b- Dijital sinyallere çevrildikten sonra
- c- Bilgisayara gönderilerek
- d- Zaman serisi olarak kaydedilir.

Şekil 2.2. KHD kaydı

R-R serilerinin kaydı yapıldığı zaman hastanın sırtüstü pozisyonda hareketsiz olarak yatması istenmektedir. Kayda başlamadan önce en az beş dakikalık bir dinlenme sağlanarak yürüme, ayakta durma gibi eforlarla arttığı öngörülen sempatik aktivitenin bazal seviyeye inmesi beklenmektedir. Kayıt ortamı hastayı rahatsız etmeyecek sıcaklık derecesinde ve aydınlıkta olmalı, ani uyarıların ortaya çıkması engellenmelidir. Ancak aşırı derecede izolasyonun hastada uykuya bir eğilim ortaya çıkarabileceği ve SPD'de parasempatik yönde bir değişime neden olacağı da akılda tutulmalıdır.

Ölçümde 24 saatlik Holter kayıtları veya daha kısa süreli dinamik EKG kayıtları da kullanılabilir. (Şekil 2.3)

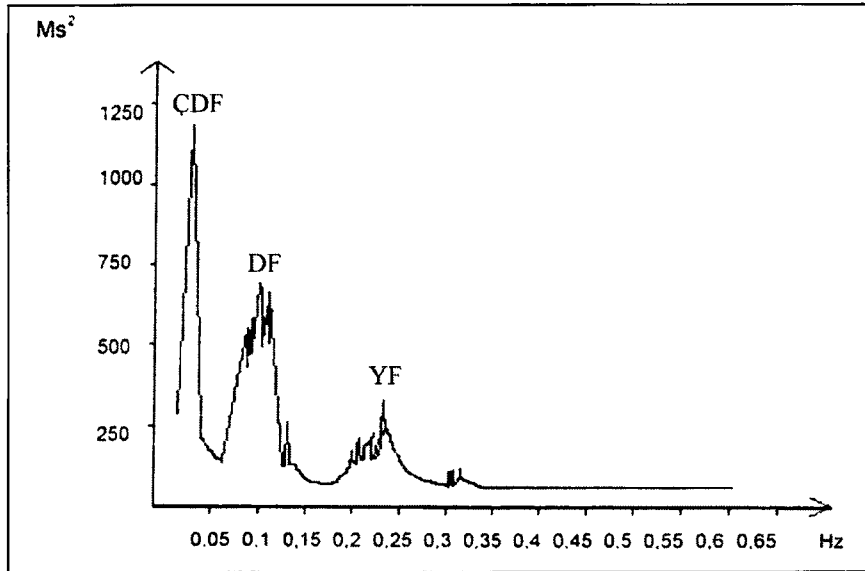


Şekil 2.3. KHD kayıt örneği

KHDA'nde frekans tabanlı analiz yöntemleri de kullanılmaktadır. Bu yöntem kardiyak otonom düzenleme hakkında ayrıntılı ve kıyaslanabilir sonuçlar vermektedir. Spektral analiz olarak da adlandırılan bu yöntemde, KHD'nin dağılımını frekansın bir fonksiyonu olarak belirlemektedir. Kalp hızında izlenen dalgalanmaları ortaya çıkış frekanslarına göre sıralamakta ve sınıflandırmaktadır. Bunun en büyük avantajı, sempatik ve parasempatik sistemler arasında kıyaslama yapılabilmesine olanak sağlamasıdır. Frekans tabanlı inceleme yöntemleri, uygulanan matematiksel algoritmanın tipine göre kabaca "Parametrik" ve Non-Parametrik" olarak ikiye ayrılabilir. Non-Parametrik yöntemle yapılan incelemede kullanılan algoritma Fourier Transformasyonu adı verilmektedir. "Fast Fourier" Transformasyon (FFT) ise matematiksel işlemlerin hızlandırılması amacı ile zaman serisinin çarpanlarına ayrılarak kullanılmasına verilen addır. R-R aralığı kayıtlarından elde edilen zaman serisinin FFT'u ile saptanan değerleri y ekseninde değişkenliğin şiddeti (power, amplitüd), x ekseninde ise frekansın (Hertz) yer aldığı bir grafikte ifade edilmektedir.^(1,3,7,8,11) (Şekil 2.4)

Frekans tabanlı analiz yöntemi ile insanlarda kalp hızı ayarlanmasında 3 farklı frekans bölgesi gösterilmiştir:

- 1- Çok Düşük Frekans (ÇDF) Bandı: <math><0.003-0.04\text{ Hz}</math>
- 2- Düşük Frekans (DF) Bandı: $0.04-0.15\text{ Hz}$
- 3- Yüksek Frekans (YF) Bandı: $0.15-0.40\text{ Hz}$



Şekil 2.4. Frekans dağılım grafiği

DF bileşenleri sempatik aktivite ile ilişkili bulunmuştur. YF bileşenleri R-R aralılarının solunuma bağlı değişimlerini (solunumsal sinus aritmisi) göstermektedir. Bunun parasempatik aktivite ile ilişkili vardır. SPD'nin belirlenmesi için bir yöntemde DF/YF oranı olup, DF mutlak değerinin YF mutlak değerine bölünmesi ile elde edilmektedir. Normal bir kişide bu oran 1-2 arasındadır.

2.3.1. KHD'ni Etkileyen Faktörler:

- Yaş: Kalp atımının gestasyonel yaşamdan postnatal 5. yıla dek değişkenliğinin giderek arttığı bilinmektedir. Bu yaştan itibaren azalmaya başlayan değişkenlikte, ilk düşüş DF bandında, yani sempatik aktivitedir. 10 yaşından itibaren kurulan SPD'de toplam değişkenlik azaldığı halde oran bozulmaksızın devam etmektedir.
- Cinsiyet: YF'ın kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür.
- Sirkadyan ritim: Sempatik ve parasempatik aktivitenin gün içindeki dalgalanmaları KHD'ni doğrudan etkilemektedir. Vagal aktivite ve solunumla ilgili sinüs aritmisi gece belirgin derecede yükselirken, erken sabah saatlerinde etkisi azalmakta, yerini hızla artan sempatik aktiviteye, yani DF bileşenine bırakmaktadır.
- Emosyonel durum, uyku uyanıklık durumu düzeyi, otonomik sinir sistemiyle etkileşimi olan her türlü ilaç kullanımı gibi faktörde KHD'ni etkilemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bilinen herhangi bir sistemik, nörolojik, otonom veya kardiyak hastalığı olmayan İT'li ve normal erkek çocuklarda, KHDA yapılarak SPD'yi karşılaştırmak ve İT'de SPD hakkında daha ileri bilgiler sağlamak amacıyla prospektif bir klinik çalışma planlanmıştır.

Araştırma öncesinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 17.02.2005 tarihli toplantıda LUT 04/59 kayıt numaralı dosyanın incelenmesi ile onay alınmıştır.

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı'nda tek taraflı İT'i olan 13 çocuk ile her iki testisi skrotumda olan 11 çocuk üzerinde yapılmıştır. Kayıtlar Nöroloji Anabilim Dalı EMG ünitesinde KHDA için kullanılan odada, saat 10:00-12:30 saatleri arasında aynı kişi tarafından, anne veya baba refakatinde yapılmıştır. Çocuk yatağa yatırıldıktan sonra, sakinleşmesi beklenmiş, huzursuzluk ve ağlama gibi durumlarda kayıt yapılmamıştır. Kayıtlar sırasında odaya giriş-çıkışlar gibi uyarana neden olabilecek her türlü müdahale engellenmiştir.

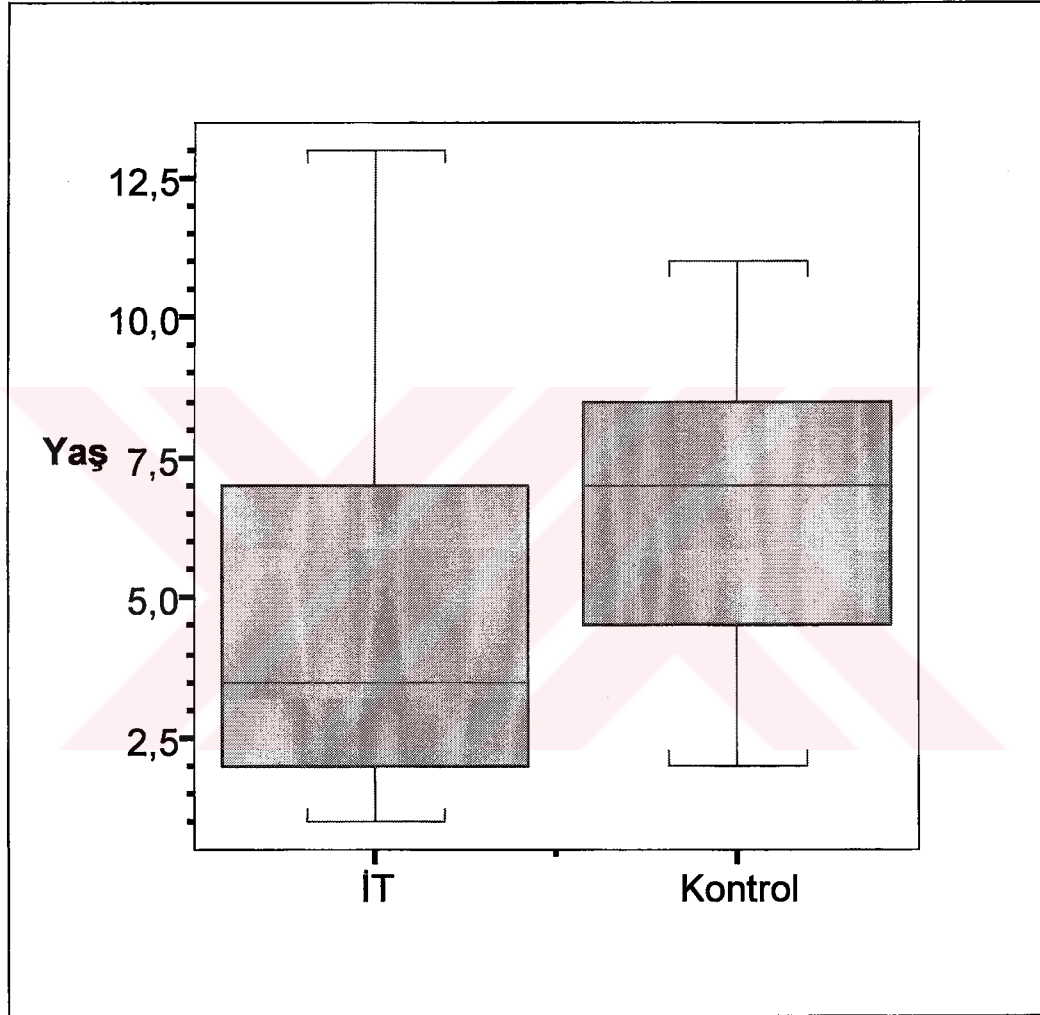
Kayıtlar, Graseby Rigel 429 marka EKG monitörü, voltaj amplifikatörü, optik izolatörlü sinyal tetikleyici arabirim ve kişisel bilgisayardan oluşan taşınabilir bir sistem yardımıyla yapılmıştır. Sinyal tetikleyici arabirim, kayıt ve analiz için HÜTF EMG laboratuvarında geliştirilmiş bir bilgisayar programı (HRV-KA) kullanılmıştır.

EKG monitörü tarafından elektriksel sinyallere dönüştürülen kalp atımları voltaj yükselticiye, sonra da belirli voltaj seviyelerini algılayıp tetikleyici sinyal olarak analiz cihazına yönlendirebilen ara birime yollanmıştır. Ara birimin saptadığı her bir R dalgasına karşılık gelen tetikleme sinyalleri bilgisayar tarafından izlenerek sinyal arası süreler birbirini izleyen R-R aralıkları halinde 4200 atım kaydedilmiştir. Kayıt işlemi bittikten sonra HRV-KA programı ile manuel olarak artefaktlar temizlenip, spektral analiz ile DF/YF oranları hesaplanmıştır.

Araştırmanın sonuçlarının analizinde SYSTAT 10.2 istatistik programından faydalanılmış, sonuçlar ANOVA ve bağımsız gruplarda t-testi kullanılarak değerlendirilmiştir. 0.05'den az olan p değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

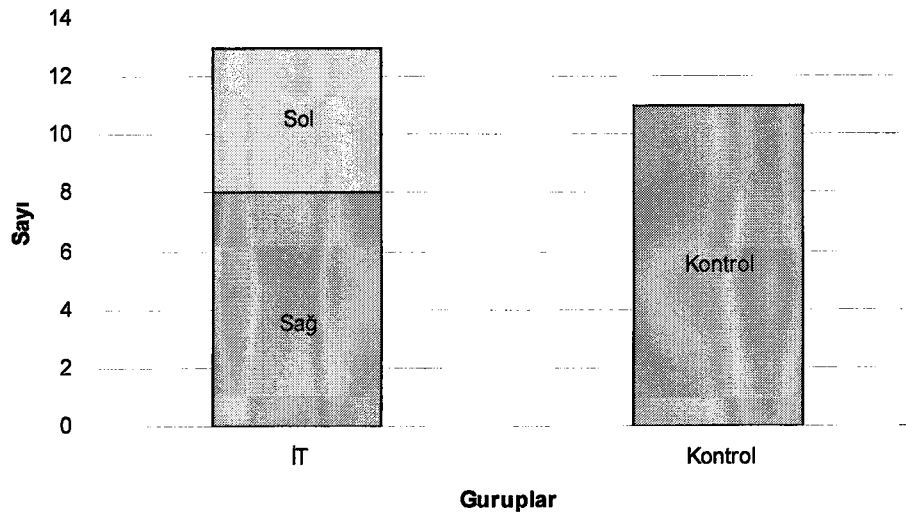
BULGULAR

İT gurubunda ortalama yaş 4.9 ± 3.6 yıl, kontrol gurubundaki ise 6.7 ± 3.1 yıl bulunmuştur. Yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.226$, bağımsız guruplarda t testi).



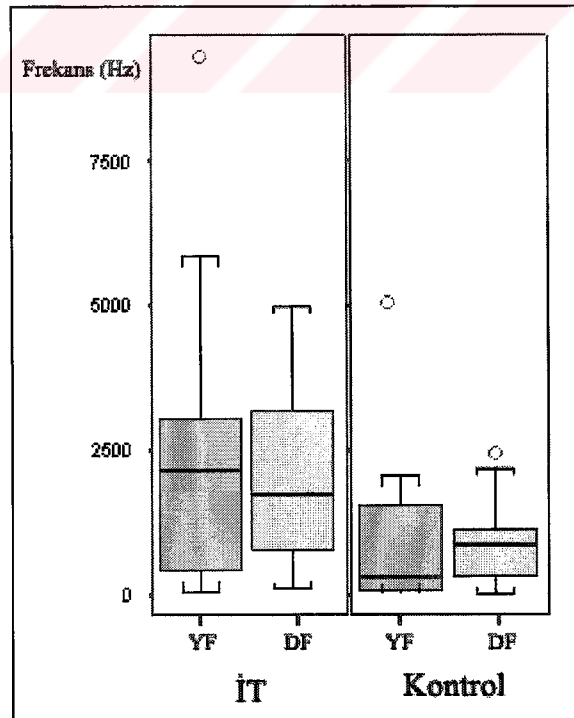
Şekil 4.1. İT ve kontrol guruplarına ait yaş dağılımları

Hastaların tümü erkektir (% 100). İT gurubundaki hastaların % 62' sinde (n:8) sağ, % 38'inde (n:5) sol İT bulunmaktadır. Gurupların dağılımı **şekil 4.2'**de verilmiştir.



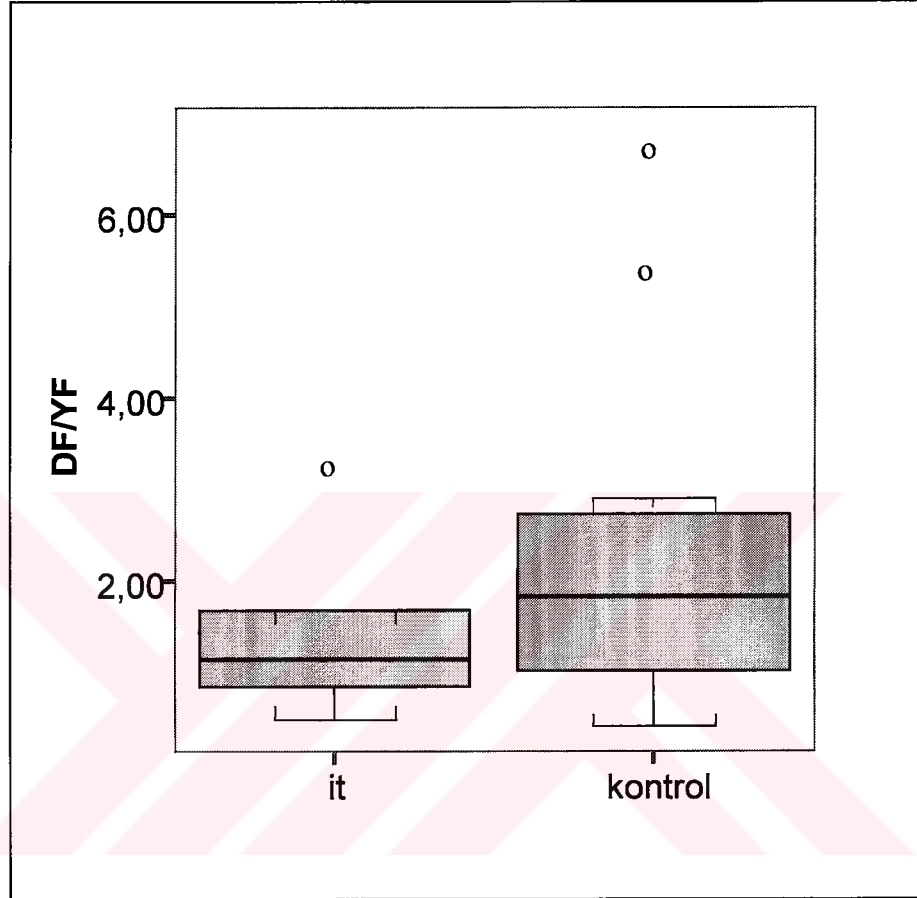
Şekil 4.2. Grupların dağılımı

İT gurubunda ortalama YF= 2480.027 ± 2728.032 Hz, DF= 1843.652 ± 1382.356 Hz, kontrol gurubunda ise YF= 1027.940 ± 1523.592 Hz, DF= 839.518 ± 710.480 Hz olarak bulunmuştur. Guruplara göre YF ve DF değerleri arasında anlamlı olarak fark saptanmıştır ($p=0.042$, 0.016 , ANOVA). (**Şekil 4.3**)



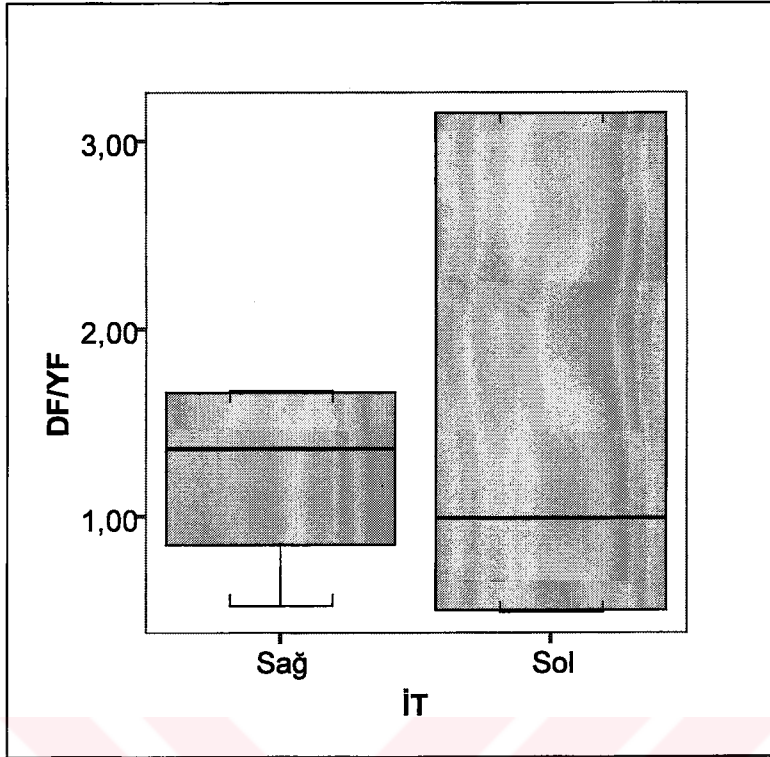
Şekil 4.3. İT ve kontrol guruplarında YF ve DF değerlerinin dağılımı

DF/YF oranları İT gurubunda 1.401 ± 0.896 , kontrol gurubunda ise 2.338 ± 2.059 olarak bulunmuştur. Her iki gurup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.029$,ANOVA). (**Şekil 4.4**)



Şekil 4.4. DF/YF oranlarının guruplara göre dağılımı (İT= 1.401 ± 0.896 , Kontrol= 2.338 ± 2.059)

İT gurubunda DF/YF oranı sağ İT'i olanlarda 1.243 ± 0.463 , sol İT olanlarda ise 1.654 ± 1.381 olarak bulunmuştur. Guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P=0.586$,ANOVA). (**Şekil 4.5**).



Şekil 4.5. İT lokalizasyonuna göre DF/YF oranları

TARTIŞMA

Daha önceki çalışmalarda İT ile ilişkili kese ve kremaster kası örnekleri değişik şekillerde incelenmiştir. Keselerin cevapları incelendiğinde, spontan aktivite, elektriksel alan stimülasyonu gibi cevaplarda fark görülmemiştir (16,17,19,24). Ancak İT'le ilişkili keselerin karbakole yanıt vermediği saptanmıştır⁽²¹⁾. Karbakol, muskarinik kolinerjik bir agonist olup, G proteinlerine bağlı reseptörleri etkilemektedir. G proteinlerine bağlı sinyal iletiminde önemli bir özellik duyarsızlaşmadır. O agonist ile ne kadar karşılaşılırsa, o kadar duyarsız hale gelmektedir. İT ile ilgili keselerin karbakole yanıt vermemesi, daha fazla parasempatik tonus altında kalıp duyarsızlaştığını düşündürmektedir.

İT ile ilişkili tip 2 liflerde selektif bir hipotrofi bulunmaktadır⁽¹⁵⁾. Tip 2 lif çapını belirlemede etkili faktörlerden biri sempatik tonus olduğundan, bu bulgu sempatik tonusta azalmayı düşündürmüştür. İT ile ilişkili kremaster kaslarında artmış sitozolik kalsiyum delillerine karşın, toplam kalsiyum azalmıştır⁽²²⁾. Hücre içi depolar, IP3 ve ryanodin reseptörleri ile boşalmaktadır. Kafein duyarlılığında bir fark olmaması ryanodin reseptörlerinde farklılık olmadığına, depoların IP3 reseptörlerinden boşaldığına işaret etmektedir. IP3'ü arttıran parasempatik tonustur. Bu bulgular İT ile ilişkili kese ve kremaster kaslarının daha az sempatik, fakat daha fazla parasempatik tonus etkisinde olduğunu göstermektedir.

KHD ile yapılan bu araştırmada da, İT'li çocuklarda parasempatik tonus lehine bir artışın olduğu saptanmıştır. SPD'yi gösteren DF/YF oranı İT'li çocuklarda anlamlı olarak düşüktür.

Literatürde KHDA myokard enfarktüsü, diyabetik nöropati, kalp transplantasyonu, myokard disfonksiyonu ve serobrovasküler hastalıkların değerlendirilmesi amaçlarıyla kullanılmıştır^(1,3,7,8,11). Ancak SPD'nin İT'le ilişkisinde KHD'ni temel alarak inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır.

KHD yaşa bağlı olarak değişmektedir⁽³⁾. Ancak guruplarımızda yaşlar arasında fark olmadığı halde, İT'li çocuklarda otonom dengenin parasempatik sistem lehine bozulduğu saptanmıştır.

Bulgularımız, İT'li çocuklarda parasempatik artışın santral mekanizmalarla olduğunu düşündürmektedir. İT'li çocuklarda sadece kese ve kremaster kaslarında değil, genel olarak bir parasempatik tonus artışı bulunmaktadır.

Sempatik tonusun daha değişken olması, parasempatik tonus artışı bulgusunun sempatik tonusta azalmanın bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir. Sempatik tonus, santral katekolaminerjik aktivite kontrolü altındadır. Santral katekolaminerjik aktivitede azalma, periferel sempatik tonusu azaltıp, afferent nörotransmitterlerde artışa neden olmaktadır. İT ile ilişkili kremaster kasları bu değişiklikleri yansıtmaktadır. Santral katekolaminerjik aktivite gonadotropin salınımı düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. Bu aktivitedeki bir azalma, santral mekanizmalarla parasempatik tonustaki artışı açıklayabildiği gibi, İT ile ilişkili hipotalamik-pitüiter-gonadal eksen baskılanmasını da açıklayabilmektedir.

İT'te fertilitede azalması ve malignite riskinde artma olduğu bilinmektedir. Ancak nedenleri belirsizdir. Deneysel tümör oluşturma yöntemlerinden biri DAG analogu olan forbol esteri verilmesidir. DAG PLC aktivasyonu ile yani parasempatik etki ile oluşmaktadır. Artmış parasempatik tonus, İT'te malignansi riskini açıklamaktadır. Sempatik tonus, adenilat siklazı ve dolayısıyla protein kinaz A yolunu aktive etmektedir. Bu yol spermatogenezde önemlidir. İT'te azalmış sempatik tonus spermatogenezdeki bozukluğu açıklayabilmektedir.^(14,23)

KHDA İT'te, santral mekanizmalarla olan parasempatik tonus artışını göstermektedir. Bu bulgu İT'in, OSS'nin santral kontrolündeki değişikliklerle ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir.

SONUÇLAR

- 1) İT'in nedenlerini araştırmak için KHDA ilk kez kullanılan bir yöntemdir.
- 2) İT'te sadece kese ve kremaster kasında değil, otonom dengede genel olarak parasempatik tonus lehine bir artma vardır.
- 3) İT'te kalıcı parasempatik tonus artışı delilleri bulunmaktadır.
- 4) KHDA sonuçları İT'te asıl patolojinin periferik değil otonomik dengeyi de etkileyen santral mekanizmalarda olduğunu düşündürmektedir.



KAYNAKLAR

1. Acharya UR, Kannathal N, Sing OW ve ark.: Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. *Biomed Eng Online* 20;3(1):24, 2004
2. Fuller GM, Shields D: The cell cycle and cell division. In: Fuller GM, Shields D (eds). *Molecular Basis of Medical Cell Biology*, Stamford: Appleton & Lange; 1998: 106-123.
3. Hamaas A, Lip GYH, Macfadyen RJ: Heart rate variability estimates of autonomic tone: relationship to mapping pathological and procedural stress responses in coronary disease. *Ann Med* 36:448-461, 2004
4. Heyns CF, Hutson JM. Historical review of theories on testicular descent. *J Urol* 153:754-767, 1995
5. Husmann DA, Levy JB. Current concepts in the pathophysiology of the testicular descent. *Urology* 46:267-276, 1995
6. Hutson JM, Sasaki Y, Huynh J: The gubernaculum in testicular descent and cryptorchidism. *Turk J Pediatr* 46(supplement):3-6, 2004
7. Kleiger RE, Stein PK, Bigger TB: Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *A.N.E.* 10(1):88-101, 2005
8. Malliani A: Heart rate variability: from bench to bedside. *Eur J Int Med* 16:12-20, 2005
9. Orrenius S, Mckonkey DJ, Nicotera P: Role of calcium in toxic and programmed cell death. *Adv Exp Med Biol* 1991; 283: 419-425.
10. Reed JC: Mechanisms of apoptosis. *Am J Pathol* 157(5), 2000
11. Sztajzel J: Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 134:514-522, 2004
12. Tanyel FC: A reevaluation of the mechanism of testicular descent: Mechanisms for failed descent or ascent. *J Pediatr Surg* 35:1147-1149, 2000
13. Tanyel FC: Obliteration of processus vaginalis: aberrations in the regulatory mechanism result in an inguinal hernia, hydrocele or undescended testis. *Turk J Pediatr* 46:18-27, 2004
14. Tanyel FC: The descent of testis and reason for failed descent. *Turk J Pediatr* 46(supplement):7-17, 2004

15. Tanyel FC, Erdem S, Büyükpamukçu N ve ark.: Cremaster muscle is not sexually dimorphic, but that from boys with undescended testis reflects alterations related to autonomic innervation. *J Pediatr Surg* 36:877-880, 2001
16. Tanyel FC, Erdem S, Büyükpamukçu N ve ark.: Cremasteric muscles obtained from boys with an undescended testis show significant neurological changes. *BJU International* 85:116-119, 2000
17. Tanyel FC, Ertunç M, Büyükpamukçu N. Mechanisms involved in contractile differences among cremaster muscle according to localization of testis. *J Pediatr Surg* 36(10):1551-1560, 2001
18. Tanyel FC, Müftüoğlu S, Dağdeviren A ve ark.: Ultrastructural deficiency in autonomic innervation in cremasteric muscle of boys with undescended testis. *J Pediatr Surg* 36(4):573-578, 2001
19. Tanyel FC, Müftüoğlu S, Dağdeviren A: Myofibroblast defined by electron microscopy suggest the dedifferentiation of smooth muscle within the sac walls associated with congenital inguinal hernia. *BJU International* 87:251-255, 2001
20. Tanyel FC, Okur HD: Autonomic nervous system appears to play a role in obliteration of processus vaginalis. *Hernia* 8:149-154, 2004
21. Tanyel FC, Sara Y, Ertunç M ve ark.: Lack of carbachol response indicates the absence of cholinergic receptors in sacs associated with undescended testis. *J Pediatr Surg* 34(9): 1339-1344, 1999
22. Tanyel FC, Ulusu NN, Tezcan EF ve ark.: Less calcium in cremaster muscles of boys with undescended testis supports a deficiency in sympathetic innervation. *Urol Int* 69:111-115, 2001
23. Tomiyama H, Sasaki Y, Huynh J ve ark.: Testicular descent, cryptorchidism and inguinal hernia: the Melbourne perspective. *J Pediatr Urol* 1:11-25, 2005
24. Türken A, Yenisehirli A, Onur R ve ark.: The evaluation of sympathetic system-related contractile activity of the rat vas deferens after ligation and intra-abdominal placement of the testis. *BJU International* 84:357-361, 1999