T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA OTONOMİK DİSFONKSİYONUN ARAŞTIRILMASI

Dr. İMRAN KALKAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ TANILI HASTALARDA OTONOMİK DİSFONKSİYONUN ARAŞTIRILMASI

Dr. İMRAN KALKAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. MEHMET TUNCAY DURUÖZ

İSTANBUL 2023

ÖNSÖZ

Tez sürecim boyunca bilgisi ve deneyimiyle desteğini her zaman yanımda hissettiğim, hayata bakışımda ve akademik anlamda örnek olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Tuncay Duruöz'e,

Çalışma azmini, disiplinini ve adaletini kendime örnek aldığım, her zaman daha iyi olmamız için emek veren başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Hakan Gündüz'e,

Bizi her zaman bir anne şefkatiyle kucaklayan, hocam olmasından büyük mutluluk duyduğum Sayın Prof. Dr. Gülseren Akyüz'e,

Neşesi, güler yüzü ve hoş sohbeti ile hepimize büyük motivasyon sağlayan, her zaman iyi ki var dediğim hocam Sayın Prof. Dr. İlker Yağcı'ya,

Konuşmadan da ne düşündüğümüzü anlayabilen, yaptığı işe sevgisini ve coşkusunu kendime örnek aldığım hocam Sayın Prof. Dr. Evrim Karadağ Saygı'ya,

Her türlü sıkıntı ve problemimizde yanımızda olan, bilimsellik ve çalışkanlıkları ile bize rehberlik eden, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Sayın Doç. Dr. Canan Şanal Toprak, Doç. Dr. Özge Keniş Coşkun, Doç. Dr. Savaş Şencan ve Uzm. Dr. Zeynep Kardelen Gençer Atalay'a

Beraber çalıştığım, üzerimde emeği olan tüm yan dal asistanlarımıza ve uzman doktorlarımıza,

Asistanlık sürecini en güzel şekilde geçirmemi sağlayan, her zaman yanımda olan kardeşlerim Dr. Sefa Kurt, Dr. Meltem Karacaatlı, Dr. Osman Albayrak, Dr. Merve Demirci ve Dr. Janbubi Jandaulyet'e

Birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten büyük mutluluk duyduğum tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalıştığım tüm hemşire, fizyoterapist, tekniker ve personellerimize,

Bugünlere gelmemde büyük özverisi ve emeği olan canım aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Mart 2023 Dr. İmran Kalkan

ÖZET

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı olan hastalarda otonomik disfonksiyon semptom ve bulgularının tespit edilmesi, ilişkili olabilecek demografik, klinik ve fonksiyonel parametrelerin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Kesitsel olarak gerçekleştirilen çalışmaya demografik özellikleri benzer olan 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta grubunda hastalık spesifik parametreler kaydedildi ve yaşam kalitesi (FMF-YK) değerlendirildi. Her iki grupta otonom semptomlar (COMPASS-31), anksiyete ve depresyon düzeyi (HADÖ), yorgunluk şiddeti (YŞÖ), uyku kalitesi (JUÖ), fibromiyalji semptomları (FIRST) kaydedildi. Parasempatik sinir sistemini (PSS) değerlendirmek amacıyla elektromiyografi (EMG) ile normal ve derin solunum sırasında R-R interval değişkenliği (RRİD) ve 30:15 oranı testleri, sempatik sinir sistemini (SSS) değerlendirmek amacıyla sempatik deri yanıtı (SDY), ayakta durmaya ve sabit el kavramaya kan basıncı cevabı testleri uygulandı.

Bulgular: Hasta grubunda COMPASS-31 testinin toplam puanı ile sekretomotor sistem, gastrointestinal sistem, mesane işlevleri ve pupillomotor değişiklikler alt alanlarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek skorlar saptandı ($p<0,05$). Hasta grubunda normal solunum ile RRİD kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük tespit edildi ($p<0,05$). Diğer SSS ve PSS testleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). COMPASS-31 ile yaş, FMF-YK, HADÖ, YŞÖ, JUÖ, FIRST arasında, SSS ve PSS testleri ile klinik parametreler arasında anlamlı korelasyonlar gözlendi ($p<0,05$).

Sonuç: Bulgularımız AAA tanılı hastalarda otonomik disfonksiyon semptomlarının arttığını, normal solunum ile RRİD'nin düşüşüne bağlı olarak PSS disfonksiyonu olabileceğini göstermektedir. Ayrıca hasta grubunda klinik ve fonksiyonel parametreler otonomik disfonksiyon semptom ve bulguları üzerinde etkili olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Ailevi akdeniz ateşi, otonom sinir sistemi, otonomik disfonksiyon, R-R interval değişkenliği, sempatik deri yanıtı, elektromiyografi

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Objective: It was aimed to determine the symptoms and signs of autonomic dysfunction in patients with a diagnosis of Familial Mediterranean Fever (FMF), and to examine the demographic, clinical and functional parameters that may be related.

Material and method: Thirty patients with similar demographic characteristics and 30 healthy controls were included in the cross-sectional study. Disease-specific parameters were recorded in the patient group and quality of life (FMF-QoL) was evaluated. Autonomic symptoms (COMPASS-31), anxiety and depression level (HADS), fatigue severity (FSS), sleep quality (JSS), fibromyalgia symptoms (FIRST) were recorded in both groups. To evaluate the parasympathetic nervous system (PNS), R-R interval variability (RRIV) during normal and deep breathing and 30:15 ratio tests with electromyography (EMG), to evaluate the sympathetic nervous system (SNS) sympathetic skin response (SSR), blood pressure response to standing and sustained handgrip tests were performed.

Results: The patient group had significantly higher scores in the total COMPASS-31 autonomic symptom score and secretomotor system, gastrointestinal system, bladder functions and pupillomotor changes sub-areas compared to the control group ($p<0.05$). In the patient group, RRIV with normal breathing was found to be significantly lower than in the control group ($p<0.05$). There was no significant difference between the two groups in terms of other tests ($p>0.05$). Significant correlations were observed between COMPASS-31 and age, FMF-QoL, HADS, FSS, JSS, FIRST, between SNS and PNS tests with clinical parameters of ($p<0.05$).

Conclusion: Our findings show that autonomic dysfunction symptoms increase in patients with FMF, and PNS dysfunction may occur due to the decrease in RRIV with normal breathing. In addition, clinical and functional parameters in the patient group are effective on the symptoms and signs of autonomic dysfunction.

Key words: Familial mediterranean fever, autonomic nervous system, autonomic dysfunction, R-R interval variability, sympathetic skin response, electromyography

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
ÖZET ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT) iii
İÇİNDEKİLER iv
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
TABLO DİZİNİ viii
ŞEKİL DİZİNİ x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi 2
2.1.1. Tanım 2
2.1.2. Epidemiyoloji 2
2.1.3. Genetik 2
2.1.4. Etiyopatogenez 4
2.1.5. Klinik bulgular 5
2.1.6. Uzun dönem komplikasyonlar 9
2.1.7. Laboratuvar bulguları 10
2.1.8. Tanı 11
2.1.9. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi 13
2.1.10. Tedavi 15
2.2. Otonom Sinir Sistemi 17
2.2.1. Sempatik sinir sistemi 18
2.2.2. Parasempatik sinir sistemi 20
2.2.3. Enterik sinir sistemi 22
2.2.4. Otonom sinir sistemi bozukluğunda görülen semptomlar 22
2.3. Otonom Sinir Sistemi Tutulumuna Klinik ve Elektrofizyolojik Yaklaşım 23
2.3.1. COMPASS-31 (Kompozit Otonom Semptom Skoru-31) testi 23
2.3.2. R-R interval değişkenliği ve 30:15 oranı 23
2.3.3 Sempatik deri yanıtı 25
2.3.4. Postür değişikliğine kan basıncı yanıtı 26
2.3.5. Sabit el kavramaya kan basıncı yanıtı 27
2.3.6. Diğer otonom disfonksiyon testleri 28

3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. Hasta Seçimi 31
3.2. Değerlendirme Yöntemleri 32
3.2.1. Demografik bilgiler 32
3.2.2. Hasta grubunda değerlendirilen hastalık özellikleri 32
3.2.3. Sistemik immün-inflamasyon indeksi (Sİİ) 33
3.2.4. Kompozit otonom semptom skoru-31 (COMPASS-31) 33
3.2.5. Ailevi Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Ölçeği (FMF-YK) 33
3.2.6. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) 34
3.2.7. Jenkins Uyku Ölçeği (JUÖ) 34
3.2.8. Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) 34
3.2.9. Fibromiyalji Hızlı Tarama Aracı (FIRST) 35
3.3. Otonom Sinir Sisteminin Değerlendirilmesi 35
3.3.1. Parasempatik sinir sistemini değerlendiren testler 35
3.3.2. Sempatik sinir sistemini değerlendiren testler 38
3.4. İstatistiksel Analiz 41
4. BULGULAR 42
4.1. Demografik Özellikler 42
4.2. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri 42
4.3. HADÖ, YŞÖ, JUÖ ve FIRST Sonuçları 44
4.4. COMPASS-31 Testi Sonuçları 45
4.5. Parasempatik Sinir Sistemini Değerlendiren Testlerin Sonuçları 46
4.6. Sempatik Sinir Sistemini Değerlendiren Testlerin Sonuçları 47
4.7. Hasta Grubunda COMPASS-31 ve OSS Testleri ile Demografik Parametreler Arasındaki İlişki 51
4.8. Hasta Grubunda COMPASS-31 ve OSS Testleri ile Hastalık Spesifik Parametreler Arasındaki İlişki 53
4.9. Hasta Grubunda COMPASS-31 ve OSS Testleri ile HADÖ, YŞÖ, JUÖ ve FIRST Arasındaki İlişki 55
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇLAR 70
7. KAYNAKLAR 71
8. EKLER 81

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
OSS	Otonom sinir sistemi
IL-1	İnterlökin-1
MEFV	Mediterranean Fever
MICA	Majör histokompatibilite kompleksi sınıf 1 zinciri ilişkili gen A
DAMP	Endojen tehlike ile ilişkili moleküler paternler
PAMP	Eksojen patojen ile ilişkili moleküler paternler
HAMP	Homeostazı değiştiren moleküler süreçler
TNF	Tümör nekroz faktörü
IFN	İnterferon
CK	Kreatin kinaz
EMG	Elektromiyografi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	C-reaktif protein
SAA	Serum amiloid A
F-SS-1	Ailevi Akdeniz Ateşi şiddet derece skoru-1
F-SS-2	Ailevi Akdeniz Ateşi şiddet derece skoru-2
ISSF	Ailevi Akdeniz Ateşi için uluslararası hastalık şiddeti skorlama sistemi
DMARD	Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
NSAİİ	Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar
SSS	Sempatik sinir sistemi
PSS	Parasempatik sinir sistemi
ESS	Enterik sinir sistemi
POTS	Postural ortostatik taşikardi sendromu
OSP	Otonom semptom profili
COMPASS	Kompozit otonom semptom skoru
COMPASS-31	Kompozit otonom semptom skoru-31
RRİD	R-R interval değişkenliği
SDY	Sempatik deri yanıtı
KSART	Kantitatif sudomotor akson refleks testi

TTT	Termoregülatuvar ter testi
HADÖ	Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği
YŞÖ	Yorgunluk şiddet ölçeği
JUÖ	Jenkins uyku ölçeği
FIRST	Fibromiyalji hızlı tarama aracı (fibromyalgia rapid screening tool)
FMF-YK	Ailevi Akdeniz Ateşi yaşam kalitesi ölçeği
Sİİ	Sistemik immün inflamasyon indeksi
VKİ	Vücut kitle indeksi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Farklı etnik gruplar ve ülkelere göre en sık görülen mutasyonlar
Tablo 2. Pras Hastalık Şiddet Skoru
Tablo 3. Ailevi Akdeniz Ateşi Şiddet Derece Skoru-1 (F-SS-1)
Tablo 4. Ailevi Akdeniz Ateşi Şiddet Derece Skoru-2 (F-SS-2)
Tablo 5. Ailevi Akdeniz Ateşi için Uluslararası Hastalık Şiddeti Skorlama Sistemi (ISSF)
Tablo 6. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin fizyolojik etkileri
Tablo 7. Çalışma katılan bireylerin demografik özellikleri
Tablo 8. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının klinik özellikleri
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun HADÖ, YŞÖ, JUÖ ve FIRST sonuçları
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun COMPASS-31 testi sonuçları
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunda PSS'yi değerlendiren testlerin sonuçları
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun SDY testi sonuçları
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun ayakta durmaya ve sabit el kavramaya kan basıncı cevabı testlerinin sonuçları
Tablo 14. Hasta grubunda SDY latans değerleri arasındaki ilişki
Tablo 15. Kontrol grubunda SDY latans değerleri arasındaki ilişki
Tablo 16. Hasta grubunda COMPASS-31 ile demografik parametreler arasındaki ilişki
Tablo 17. Hasta grubunda PSS testleri ile demografik parametreler arasındaki ilişki
Tablo 18. Hasta grubunda SSS testleri ile demografik parametreler arasındaki ilişki
Tablo 19. Hasta grubunda COMPASS-31 ile hastalık spesifik parametreler arasındaki ilişki
Tablo 20. Hasta grubunda PSS testleri ile hastalık spesifik parametreler arasındaki ilişki
Tablo 21. Hasta grubunda SSS testleri ile hastalık spesifik parametreler arasındaki ilişki
Tablo 22. Hasta grubunda COMPASS-31 ile HADÖ, YŞÖ, JUÖ ve FIRST arasındaki ilişki
Tablo 23. Hasta grubunda PSS testleri ile HADÖ, JUÖ, YŞÖ ve FIRST arasındaki ilişki

Tablo 24. Hasta grubunda SSS testleri ile HADÖ, JUÖ, YŞÖ ve FIRST arasındaki ilişki

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. R-R interval değişkenliği analizi için elektrot yerleşimleri
Şekil 2. Normal solunum ile R-R interval değişkenliği analiz örneği
Şekil 3. Derin solunum ile R-R interval değişkenliği analiz örneği
Şekil 4. 30:15 oranı analizi için oturur pozisyonda ve ayakta kayıtlama
Şekil 5. 30:15 oranı analiz örneği
Şekil 6. SDY kayıtlama yöntemi
Şekil 7. Sağ avuç içi ve ayak tabanından elde edilen SDY kayıt örneği
Şekil 8. Supin pozisyonda ve ayakta kan basıncı ölçümleri
Şekil 9. Sabit el kavramaya kan basıncı cevabı testi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) en sık görülen herediter otoinflamatuar hastalık olup otozomal resesif olarak geçiş göstermekte ve Dünya çapında yaklaşık 150.000 hastayı etkilemektedir (1). Karakteristik hastalık özellikleri arasında tekrarlayan ve spontan olarak gerileyen ateşli alevlenmeler, peritonit ve plörit bulunmaktadır (2). AAA hastalarında komplikasyonlara bağlı olarak morbidite ve mortalite artış gösterebilmektedir. En önemli komplikasyon olan amiloidoz gelişiminin önlenmesinde kolşisinin etkili olduğu daha önce gösterilmiştir (3). Hastalığın patofizyolojisinde IL-1β sekresyonunun disregülasyonunun önemli rolü bulunmaktadır ve IL-1β ayrıca terapötik hedef olarak kullanılmaktadır (4).

Otonom sinir sistemi (OSS) ise kalp hızı, kan basıncı, sindirim sisteminin motilitesi, sekretuar aktivite, miksiyon, terleme ve vücut ısısının düzenlenmesi gibi fonksiyonların kontrolüne yardım eder. Otonom disfonksiyon durumunda da ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, diyare, nörojenik mesane, cinsel ve pupil işlev bozuklukları gözlenebilir (5). Çeşitli romatolojik hastalıklarda kronik inflamasyon erken aterosklerotik ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olarak bulunmuştur. Romatoid artrit, psöriatik artrit ve sistemik lupus eritematozusta hastalık aktivitesi ile ilişkili kardiyovasküler olaylar için artmış risk tanımlanmıştır (6, 7). Ek olarak, inflamatuar hastalıkları olan hastalarda otonom sinir sistemi disfonksiyonu artmış olan kardiyovasküler riske katkıda bulunabilir (8). Örneğin azalmış olan kalp hızı değişkenliği kardiyak otonomik disfonksiyonun majör bir özelliği olup kardiyovasküler olaylar için izole bir risk faktörüdür (9). AAA'da otonom sinir sisteminin tutulumu ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar gözlemlenmiştir (10-13). Aynı zamanda daha önce AAA tanısı olan hastalarda OSS işlevleri elektrofizyolojik testlerle incelenmemiştir.

Bu sebeple çalışmamızın primer amacı kontrol grubu ile kıyaslanarak AAA tanısı olan hastalarda semptom sorgulaması ile subjektif otonomik disfonksiyon semptomlarının, elektrofizyolojik ve klinik testler ile objektif bulgularının tespit edilmesi; sekonder amacı ise bu semptom ve bulguların, demografik ve hastalık spesifik parametreler, anksiyete, depresyon, yorgunluk, uyku kalitesi ve fibromiyalji varlığı gibi eşlik edebilecek klinik parametreler ile ilişkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Tanım

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), esas olarak Doğu Akdeniz kökenli popülasyonları etkileyen en yaygın görülen otoinflamatuar hastalıktır (14). Tekrarlayan ve spontan olarak gerileyen poliserozit ile ilişkili ateşli alevlenmeler ile karakterizedir (15). AAA hastalarının çoğu otozomal resesif kalıtım paterni gösterirler (16). AAA'nın en ciddi komplikasyonu sekonder amiloidozdur ancak kolşisin ve anti-interlökin 1 (IL-1) tedavileri ile birlikte bu komplikasyon daha az oranda görülmektedir (17).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ailevi Akdeniz Ateşi öncelikle Türkler, Ermeniler, Araplar ve Askenazi olmayan Yahudiler gibi Doğu Akdeniz kökenli olan etnik gruplarda daha sıklıkla görülmektedir. Taşıyıcılık oranı Türklerde 1:5, Ermenilerde 1:7, Araplarda 1:16, Askenazi olmayan Yahudilerde ise 1:5 olarak bulunmuştur (18). Türkiye muhtemelen en fazla AAA hastası olan ülke olup tahmini prevalans yaklaşık 1:1000'dir (19). Japonya'dan oldukça büyük bir tanesi de dahil olmak üzere birçok ülkeden vaka serileri bildirilmiştir (20). Çalışmaların çoğuna göre, erkeklerde ve kadınlarda AAA insidansında anlamlı bir fark yok gibi görünmektedir. Türkiye'de yapılan bir araştırmada da AAA insidansında erkek kadın oranının 1.2/1 şeklinde neredeyse eşit oranda görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır (15). AAA tanısı %65 oranla 10 yaş altında, %90 oranla ise 20 yaş altında alınmakta olup nadiren de olsa 40 yaşından sonra da tanı alanlar olabilmektedir.

2.1.3. Genetik

İki farklı çalışma grubu tarafından 1997 yılında AAA'dan sorumlu olan Mediterranean Fever (MEFV) geni 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) tanımlanmış olup bu gen 10 ekzondan meydana gelmekte ve 'pirin' veya 'marenostrin' olarak adlandırılan 781

amino asitten meydana gelen proteini kodlamaktadır (16, 21). AAA'nın yaygın olarak görüldüğü popülasyonlarda (Türk, Ermeni, Yahudi, Arap) 5 temel mutasyon tanımlanmıştır. Hastaların yaklaşık %75'inde görülen bu mutasyonlar ekzon 10'da yer alan ve proteinin C terminal B30.2/SPRY alanını kodlayan M694V, M680I, M694I, V726A mutasyonları ile ekzon 2'de yer alan E148Q mutasyonudur. Bu mutasyonlar arasında en sık görüleni ise %20-65 prevalans oranı ile M694V mutasyonudur (22). Hastaların %10-20'sinde ise mutasyon gözlenmemektedir ve bu durumun AAA benzeri bir hastalık mı yoksa henüz tanımlanamayan genetik varyasyonlara sahip gerçek AAA mı olduğu tartışmalıdır (23). AAA'nın sık görüldüğü popülasyonlarda en sık gözlenen mutasyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir (1).

Endemik ülkelerdeki AAA hastalarının yaklaşık %30'u monoallelik hastalık olarak tanımlanan tek bir patojenik varyant barındırmaktadır. Bu gözlem, hastalığın otozomal dominant olarak geçiş gösterip göstermediği sorusunu gündeme getirmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da bir delesyon mutasyonu olan M694V ve yanlış anlamlı mutasyonlar olan H478Y, T577N ve P373L gibi spesifik mutasyonlara sahip olan hastalarda otozomal dominant geçiş tanımlanmıştır (24-26). Heterozigot bireylerin %95'inden fazlası semptom göstermediğinden, hastalığın klinik görünümünü etkileyen ek genetik ve çevresel faktörlerin olduğu düşünülmektedir. Heterozigot mutasyon taşıyan kişilerde mutasyonu olmayanlara kıyasla AAA gelişim riskinin 6-8 kat artış gösterdiği saptanmıştır (27).

AAA'lı hastalarda tüm MEFV geni boyunca mutasyonlar gözlemlenebilmekle beraber en şiddetli klinik fenotipe yol açan M694V ve M680I mutasyonları, pirin proteininin C terminal bölgesinde B30.2/SPRY alanı olarak bilinen bir motifi kodlayan ekzon 10'da kümelenir. M694V homozigot mutasyona sahip olan hastalar daha şiddetli bir fenotipe sahiptir ve bu hastalarda erken hastalık başlangıcı, artrit, erizipel benzeri cilt lezyonları, yüksek ateş, splenomegali, atak sıklığı, renal amiloidoz ve yüksek doz kolşisin gereksinimi diğer mutasyonlara sahip olan hastalara kıyasla daha fazladır (28).

Ekzon 2'de yer alan E148Q ve R202Q mutasyonları ile Ekzon 3'te yer alan P369S mutasyonu ise çoğunlukla AAA'nın daha az şiddetli olan klinik fenotipi veya sadece hafif non-spesifik inflamatuar bulgularla ile ilişkilidir. Örneğin, çoğu mutasyonun ekzon 2, 3 ve 4'te yer aldığı Japonya'da, AAA daha hafif olma eğilimindedir ve düşük doz kolşisin ile ataklar kolayca kontrol edilebilir (29). E148Q mutasyonu penetransı düşürmekte ve E148Q homozigot mutasyona sahip olan kişiler asemptomatik veya hafif bir hastalığa sahip olmaktadır ve yine bu mutasyona sahip olan

kişilerde amiloidoz daha nadirdir. Bununla birlikte, beraberinde ek farklı bir mutasyon olması durumunda hemen her zaman semptomatik hastalığa yol açmaktadır. M694V heterozigot mutasyonu olanlarla kıyaslandığında M694V/E148Q mutasyonuna sahip olan hastaların penetransının 17 kat fazla olduğu gösterilmiştir (30).

İnkomplet penetrans ve farklı fenotipik ekspresyon şekilleri hastalığın gelişiminde etkili olabilecek muhtemel ek genetik faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Nitekim Majör Histokompatibilite Kompleksi Sınıf 1 Zinciri İlişkili Gen A (MICA)'nın MEFV geninin klinik ekspresyonunu modüle edebileceği gösterilmiştir. MICA A-9 allelinin daha erken hastalık başlangıcına yol açtığı, A-4 alleline sahip olanlarda ise atak sıklığının azaldığı saptanmıştır (31).

Tablo 1. Farklı etnik gruplar ve ülkelere göre en sık görülen mutasyonlar (1).

Etnik Köken	Mutasyonlar
Türkler	M694V, M680I, V726A, E148Q
Askenazi Yahudileri	E148Q, V726A
Araplar	V726A, M680I, M694V, M694I, E148Q
Ermeniler	M694V, M680I, V726A, E148Q
Iraklı Yahudiler	V726A, M694V, E148Q, M680I
Japonlar	M694I, [L110P; E148Q], R761H, E84
Kuzey Afrikalı Yahudiler	M694V, E148Q

2.1.4. Etiyopatogenez

Toplam 781 amino asitten oluşan 'pirin', 'marenostrin' veya 'TRIM20' olarak adlandırılan protein MEFV geni tarafından kodlanmakta ve hem sitoplazma hem de çekirdekte çeşitli izoformları bulunmaktadır (32). Çekirdekteki pirinin tam işlevi büyük ölçüde bilinmemektedir. Pirin PYD, bBOX, CC ve B30.2/SPRY olmak üzere en az dört fonksiyonel alan içermektedir. Aktivasyon durumunda, pirin diğer proteinler ile oligomerize olup 'pirin inflamazomu' olarak adlandırılan bir makromoleküler kompleks meydana gelir. Bu yapı da kaspaz-1 aktivasyonuna yol açarak inaktif durumdaki proinflamatuar sitokinler olan IL-1 ve IL-18 artışına neden olur. Aynı zamanda gasdermin D yolu ile de piroptozis (hücre membran rüptürü) meydana gelir (33, 34).

Pirin hücre iskeletinde bulunan mikrotübüller ile etkileşime girer. Endojen tehlike veya eksojen patojen ile ilişkili moleküler paternlere (DAMPs ve PAMPs) karşı sensitif ve başlangıçtaki hızlı doğal immün yanıtta görevli olan sitozolik bir patern tanıma reseptörü olarak görev görür. Ancak pirin bu moleküler paternleri doğrudan tanıyamaz, bu moleküler paternlerin sitoplazmik homeostaziste meydana getirdiği 'homeostazı değiştiren moleküler süreçler' (HAMPs) olarak adlandırılan değişiklikleri algılar. Bunlar Rho GTPaz içerisindeki hücreleri değiştirir (35). Fizyolojik koşullarda Rho GTPaz PKN1 ve PKN2 olarak adlandırılan serin-treonin kinazları aktive ederek pirinin bağlanmasına ve fosforilasyonuna yol açar. Fosforile pirin de inhibitör 14-3-3 proteinleri tarafından bağlanarak inaktif formda tutulur. AAA'da ise MEFV genindeki mutasyonlar pirin ile mikrotübüller, PKN ve 14-3-3 proteinleri arasındaki etkileşimi bozarak proinflamatuar pirin inflamazomunun oluşumu kolaylaştırır. Pirin inflamazomu meydana geldiğinde kaspaz-1 aktivasyonu yoluyla pro-IL-1β ve pro-IL-18 matür formlarına dönüşür ve hücrelerde piroptoz adı verilen inflamatuar hücre ölümü meydana gelir. Pirin inflamazomunun aşırı aktivasyonu ve bunun sonucunda oluşan inflamasyon AAA'da gözlenen tipik febril inflamatuar ataklara aracılık eder (35, 36).

IL-1β, aynı zamanda IL-1 yolağı ile ilgili genlerin ekspresyonunu uyarır, böylece kendi üretimini arttırır ve atak sırasındaki inflamatuar patlamaya katkıda bulunur (37). Pirin ekspresyonu, Tümör Nekroz Faktörü (TNF)-α, interferon (IFN)-γ, IL-4 ve IL10 gibi sitokinlerin yanı sıra Lipopolisakkaritler (LPS) ile arttırılabilir (35). Pirin esas olarak doğal immün sistemde görevli olan granülosit, monosit, dendritik hücreler, sinovyal ve serozal fibroblastlarda eksprese edilmekte olup bu da AAA'da gözlemlenen tipik organ tutulumlarını açıklar. AAA'nın epizodik doğası tam olarak anlaşılamasa da atak sırasında nötrofil ekstrasellüler tuzaklar (NET) olarak adlandırılan IL-1β'yı yakalamış nötrofilik proteinler ile kaplı kromatin filamentleri negatif geri bildirim yoluyla IL-1β'nın daha fazla üretilmesini kısıtlar ve bu da AAA ataklarının kendi kendini sınırlayan doğasını açıklayabilir (38).

2.1.5. Klinik bulgular

AAA tekrarlayan ateş, peritonit, plörit, perikardit ve sinovit gibi poliserozit atakları, bu tutulumlara bağlı olarak karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve artralji gibi bulgular ve aynı

zamanda erizipel benzeri eritem ile karakterizedir. AAA'lı hastaların çoğu ilk atağını erken çocukluk döneminde yaşarlar. İlk atak hastaların %65'inde 10 yaşından, %90'ında ise 20 yaşından önce meydana gelir (39). Hastalık başlangıcının 40 yaş ve sonrasında görülmesi oldukça nadir olup genellikle hafif bir hastalık seyri ile karakterizedir (40).

Ateş ve serozite bağlı ağrının başlangıcı anidir ve kısa süre içerisinde pik yapar. Bazı hastalarda ataklardan önce prodrom dönemi görülebilir. Prodrom döneminde görülen bulgular arasında atağın meydana geleceği bölgede huzursuzluk hissi, anksiyete, iştah kaybı ve tat değişiklikleri yer almaktadır (41). Ataklar genellikle 1-3 gün aralığında devam etmekte ve spontan olarak gerilemektedir. Hastalar atak aralarında asemptomatik olmakta, atak sıklığı hasta içi ve hastalar arası büyük farklılıklar göstermektedir. Bir hafta ile aylar veya yıllar süren ataksız dönemler olabilmektedir. Genellikle atakları tetikleyici bir faktör saptanamazken bazı hastalarda ağır egzersiz, emosyonel stres, enfeksiyon, cerrahi, menstrüasyon ve soğuğa maruziyet atakları tetikleyebilmektedir.

2.1.5.1. Tekrarlayan ateş

Ateş, AAA'nın en karakteristik klinik bulgularından birisi olup atak mevcudiyetinde neredeyse her zaman saptanır (1). Genellikle 38°-40°C aralığında ateş gözlemlenebilmekle beraber daha az şiddetli olan ataklar sırasında subfebril ateş gözlenebilir. AAA ile ilişkili olan ateş aniden başlar, hızlı bir şekilde saatler içinde yükselir ve sonrasında spontan olarak düzelir. Bu süreç 12 saat ile 3 gün aralığında devam edebilir. Bu ateş paterni AAA'yı enfeksiyöz nedenlerden ve diğer otoinflamatuar hastalıklardan ayırt etmeye yardımcı olabilmektedir (42). Tek başına veya diğer AAA bulguları ile birlikte olabilmektedir. Nadiren AAA'nın tek veya başlangıç bulgusu olup nedeni bilinmeyen ateş olarak ele alınabilir (43). Kolşisin tedavisi altındaki hastalarda da ataklar ateşsiz geçirilebilir.

2.1.5.2. Karın ağrısı

Hastalığın yaygın olduğu Doğu Akdeniz popülasyonlarında, AAA'lı hastalarda yaklaşık %95 oranında epizodik karın ağrısı gözlenir (39). Atak başlangıcında karın ağrısı ve hassasiyet belirli bir alanda lokalize olup sonrasında hızlı bir şekilde progrese olarak yaygın hale gelebilir. Periton inflamasyonu tipik bir ileus tablosuna ve şiddetli karın ağrısına neden olur. Fizik muayenede defans, rebound, hassasiyet, rijidite ve bağırsak seslerin azalması veya kaybı gözlenebilir. Bu bulgular akut cerrahi batın ile karışıp tanının gecikmesine ve bazen başarısız cerrahi girişimlere yol açabilir. Şüpheli durumlarda görüntüleme çalışmaları akut cerrahi batın nedenlerini dışlamaya yardımcı olabilir. Abdominal atakları hafif bir ishal takip edebilir. Dramatik prezentasyon şekline rağmen peritonitin tüm semptom ve bulguları 24-72 saat içerisinde sekel bırakmaksızın iyileşir, buna karşın nadiren kronik asit ve peritoneal adezyon gelişebileceği bildirilmiştir (44).

2.1.5.3. Göğüs ağrısı

Hastaların etnik kökenine bağlı olarak plörite bağlı göğüs ağrısı %33-84 oranında görülmektedir (1). Ermeni AAA hastalarında diğer etnik gruplar ile kıyaslandığında plevral tutulum daha sıktır. Burada plevral inflamasyona veya subdiyafragmatik bölgedeki inflamasyonun yansımasına bağlı olarak ağrı oluşmaktadır. Meydana gelen plörit inspirasyon veya öksürük ile kötüleşen unilateral göğüs ağrısı ile karakterizedir. Hastalarda spontan olarak gerileyebilen az miktarda bir plevral efüzyon saptanabilir. Sıvı analizi eksüdatiftir ve nötrofiller baskındır. Hastaların bir kısmında rekürren ataklara bağlı olarak plevral tabakada kalınlaşma ve adezyonlar gösterilmiştir. Göğüs röntgeni kostofrenik açıdaki küçük bir eksüdayı ortaya çıkarabilir. Plörit genellikle 1-3 gün içerisinde spontan olarak düzelir ancak bir haftaya kadar da uzayabilir (45).

2.1.5.4. Artralji ve artrit

Askenazi olmayan Yahudiler %75 oranında minör bir travma veya uzun süreli yürüyüşler ile tetiklenebilen ani artralji atakları yaşamaktadır. Artiküler ataklar ani başlangıçlı, ağrılı ve şiş eklemler ile karakterizedir. Genellikle diz, kalça veya ayak bileklerini tutan monoartiküler tutulum meydana gelir. Nadiren migratuar poliartrit

görülebilir. Beraberinde görülen ateş ile birlikte septik artritten ayırt edilemeyebilir. Sinovyal sıvı analizi tipik olarak steril olup çekirdekli beyaz hücre sayısı 200-100000/mm^3 arasında değişir (46). Sinovit 1-3 gün içinde pik yaptıktan sonra 1 hafta içerisinde eklem destrüksiyonuna neden olmadan spontan olarak düzelir. Bununla birlikte, AAA'lı hastaların yaklaşık %5-10'u, esas olarak dizleri ve kalçaları etkileyen, bir aydan fazla hatta bazen yıllarca süren uzamış artrit atakları yaşayabilirler (46, 47). Özellikle kalça tutulumu olan küçük bir hasta grubunda eklem hasarı meydana gelebilir ve bu sebeple total kalça replasmanı gerekebilir (47).

2.1.5.5. Cilt döküntüsü

Erizipel benzeri cilt lezyonu AAA'lı hastaların %12-40'ında gözlenen bir bulgudur (48). Lezyon tipik olarak 10-35 cm^2 büyüklüğünde, hassas, kabarık, eritemli ve genellikle unilateral olup alt bacak, ayak bileği veya ayağın dorsumunda oluşur. Çocuklarda bu bulgu AAA'nın ilk ortaya çıkan bulgusu olabilir ve enfeksiyöz patolojiler ile karışabilir (48, 49). İyileşme antibiyotik gerektirmeksizin spontan olarak meydana gelir.

2.1.5.6. Diğer klinik bulgular

AAA'nın diğer klinik bulguları arasında efor miyaljisi, uzamış febril miyalji, akut perikardit ile beraber baş ağrısı, aseptik menenjit ve akut skrotum gibi daha nadir görülen bulgular yer almaktadır.

Kas semptomları özellikle M694V mutasyonu taşıyan AAA'lı hastalarda yaygındır. En sık gözlenen kas semptomu efor miyaljisi olup sıklıkla çocuk ve adolesanlarda alt ekstremiteyi (uyluk ve baldırlar) etkilemektedir. Epizodik karakter göstermez ve kolşisin ile kontrol edilemez. Daha şiddetli hastalık ve persistan inflamasyon ile ilişkilidir (50, 51). Daha şiddetli kas tutulum şekli olan uzamış febril miyalji durumunda 10 hafta civarına kadar gözlemlenebilen ateş ile birlikte yoğun miyalji saptanmaktadır. Yine genellikle alt ekstremiteler etkilense de diffüz tutulum da gözlenebilir (52). Hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) artış gösterirken, serum kreatin kinaz (CK) seviyeleri ve elektromiyografi (EMG) normal sınırlardadır.

Manyetik rezonans görüntülemede kas ödemi görülebilir. Etyolojisi net olmamakla birlikte AAA'nın vaskülitik tutulumuna bağlı ortaya çıktığı düşünülse de yapılan kas biyopsilerinde bu yönde bir bulgu elde edilememiştir (53). Kolşisine dirençli olup düzenli kolşisin kullanımına rağmen meydana gelebilir (54).

Akut perikardit, hastaların %1-2'sinde meydana gelen nadir bir durumdur (15). Keskin ve plöritik tarzda, oturmak veya öne eğilmekle düzelen retrosternal bölgede göğüs ağrısına ve dispneye neden olmaktadır. Muayenede perikardiyal sürtünme sesi, elektrokardiyografide yaygın ST segment elevasyonu, ekokardiyografide ise perikardiyal sıvı birikimi gözlenebilir (55). Nadiren AAA'nın tek bulgusu perikardit olup idiopatik perikardit ile karışabilir (56).

AAA'lı çocuklarda akut skrotum, çoğunlukla unilateral ağrılı ve şiş skrotum ile karakterizedir. Görülen operatif bulgular ise normal testis ve epididim ile beraber peritonun bir uzantısı olan kalın ve hiperemik tunika vajinalis şeklindedir. Testiküler torsiyondan ayrımı gerekir. Orşite bağlı olarak meydana gelen akut skrotal şişlik ve hassasiyet, AAA'nın nadir bir bulgusudur (57). Akut AAA ataklarına hafif bir baş ağrısı eşlik edebilir. Daha şiddetli baş ağrısına yol açabilen tekrarlayan aseptik menenjitin AAA'nın bir klinik bulgusu olup olmadığı halen net değildir (58).

2.1.6. Uzun dönem komplikasyonlar

AAA hastalığının başlıca komplikasyonu sekonder (AA tip) amiloidoz olup ince bağırsak obstrüksiyonu ve infertilite de gözlenebilecek diğer komplikasyonlar arasında yer almaktadır.

2.1.6.1. Sekonder (AA tip) amiloidoz

Progresif sekonder amiloidoz AAA'lı hastalarda en önemli mortalite nedenidir (59). Nadiren AAA'nın ilk ve tek bulgusu da olabilmektedir (60). Kronik inflamasyona sekonder olarak artan Serum Amiloid A (SAA) proteinin parçalanması ve çeşitli organlarda birikimiyle meydana gelir. Renal amiloidoz asemptomatik proteinüri veya klinik olarak belirgin nefrotik sendrom ile başlangıç gösterip nefropatinin ilerlemesi ile beraber son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. Proteinürinin saptanmasından

sonra 2-13 yıl içerisinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (39). Amiloid birikimi aynı zamanda karaciğer, dalak, gastrointestinal sistemde ve daha az oranda kalp, tiroid, testislerde de görülebilmektedir. Gastrointestinal sistem amiloidozu genellikle diare ve malabsorbsiyona neden olmaktadır. Bazı hastalarda klinik fenotip ile amiloidoz oluşumu arasında daha zayıf bir ilişki söz konusu olup amiloid birikiminin yalnızca tekrarlayan sistemik inflamasyonun yan ürünlerine mi bağlı olduğu yoksa altta yatan genetik defektten mi kaynaklandığı net değildir. Amiloidoz, kolşisinin düzenli kullanıma girmesinden önceki dönemlerde hastaların %60-75'inde saptanmıştır (61). Kolşisin ile beraber bu insidans oranı dramatik bir şekilde azalmıştır. Ülkemizde yapılan iki ayrı araştırmada da sıklık %8,6 ve %12,9 şeklinde bulunmuştur (15, 62). Erkek cinsiyet, amiloidoz için pozitif aile öyküsü ve ülke (Doğu Akdeniz ve Ermenistan) amiloidoz açısından risk faktörleri arasında bulunmaktadır (63). M694V mutasyonu taşıyanlarda ve SAA1 alfa alleline sahip olanlarda amiloidoz riskinin artmış olduğu da gösterilmiştir (16, 64).

2.1.6.2. İnce bağırsak obstrüksiyonu

Tekrarlayan peritonit ataklarına bağlı olarak adezyonlar ve ince bağırsak obstrüksiyonu gelişebilir (65). Kolşisinin adezyonları önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (66).

2.1.6.3. İnfertilite

Kolşisin öncesi dönemde kadınlarda pelvik adezyonlar ve tuba uterina obstrüksiyonuna bağlı olarak mekanik infertilite görülebilirken, erkeklerde testiküler amiloidoza bağlı azoospermi veya sperm penetrasyonundaki azalmaya bağlı olarak fertilitede düşüş gözlemlenebilir.

2.1.7. Laboratuvar bulguları

AAA hastalarında tanı koydurucu özgül bir laboratuvar bulgusu bulunmamakla birlikte atak sırasında sistemik inflamasyona sekonder olarak artan eritrosit sedimentansyon hızı (ESH), C Reaktif Protein (CRP), Serum Amiloid A (SAA) ve fibrinojen gibi akut

faz reaktanlarında yükseliş görülmektedir. Aynı zamanda nötrofilik bir lökositoz da görülebilir. Ataklar arası dönemde bu belirteçler normal seviyelerine geri dönerler. TNF-α, IFN-y, IL-1β ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinler karaciğerden CRP, fibrinojen ve SAA yapımını uyarır. SAA, plazmada eser miktarlarda bulunur (normal aralığı <3 mg/L) ve konsantrasyonu inflamatuar uyarıya cevaben 24 saat içerisinde 1000 kata kadar artış gösterebilir (67). Amiloidozun ortaya çıkması için yegane şart SAA seviyesinin devamlı yüksek olarak seyretmesidir (68). Akut faz proteinleri klinik atakları ve inflamatuar aktiviteyi doğrulamada yararlı iken diagnostik kullanım için spesifik değildirler. S100 proteinleri ise IL-1β sekresyonunu pozitif geri bildirim ile indükleyen DAMP ailesinin bir üyesidir. AAA hastalarında S100A12 proteinlerinin spesifik olarak atak sırasında ve atak aralarında 100 kata kadar büyük ölçüde artış gösterdiği ve tanıya yardımcı olup inflamatuar aktivite monitörizasyonunda kullanılabileceği düşünülmektedir (69). Ataklar arasında sebebi açıklanamayan proteinüri varlığında renal amiloidoz düşünülmelidir (70). Ancak kolşisin ile tedavi edilen AAA hastaları diğer proteinüri sebepleri açısından da değerlendirilmelidir. Bazı hastalarda atak aralarında ESH veya CRP yüksekliği devam edebilmekte olup bu durum subklinik inflamasyonu ve amiloidoz riskindeki artışı göstermektedir (71).

2.1.8. Tanı

AAA tanısı klinik bulgulara, aile öyküsüne, atak sırasında ve atak aralarında inflamatuar belirteçlerin değerlendirilmesine, kolşisine yanıta ve genetik analize dayanır. Tanı temelde aile öyküsünü de içeren klinik bulgulara göre konulmakla birlikte genetik analiz AAA'nın klinik bulgularını gösteren bireylerde tanıyı desteklemek, tedaviye rehberlik etmek ve aile üyelerine danışmanlık yapmak için gereklidir (72). Klinik bulguları olan ancak bir patojenik mutasyona sahip veya hiç mutasyon saptanmayan hastalarda 6 aylık kolşisin tedavisi ile atakların azalması, ilacın kesilmesini takiben atakların tekrar artış göstermesi tanıyı destekler (73). Hastalığın tanısında kullanılan çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiş olup en sık kullanılanlar Tel-Hashomer ve Livneh tanı kriterleridir (74, 75).

2.1.8.1. Tel-Hashomer tanı kriterleri

Tel-Hashomer tanı kriterleri 3 adet majör ve 3 adet minör kriterden meydana gelmektedir. Majör kriterler arasında; ateşli peritonit, plörit, sinovit atakları, AA tip amiloidoz, tedavide kolşisine yanıt yer alırken, minör kriterler arasında; rekürren ve izole ateş atakları, erizipel benzeri eritem ve birinci derece akrabada AAA varlığı yer almaktadır. 2 majör veya 1 major kriterle birlikte 2 minör kriter kesin tanı için yeterli iken, olası tanı açısından 1 majör ve 1 minör kriterin olması gerekir.

2.1.8.2. Livneh tanı kriterleri

Livneh tanı kriterlerinde majör, minör ve destekleyici kriterlerin yanı sıra tipik ve inkomplet atak tanımları mevcuttur. Tipik atak tekrarlayan aynı tipte en az 3 atak olması, atak sırasında rektal sıcaklığın ≥ 38°C olduğu febril ve atak süresinin 12 saat ile 3 gün aralığında devam ettiği kısa süreli ataklar şeklinde tanımlanırken, inkomplet atak ise sıcaklığın normal veya <38°C olması, atağın <6 saat veya >1 hafta sürmesi, karın ağrısı atakları sırasında peritonitin gözlenmemesi veya lokalize tutulumun saptanması, artritin klasik alt ekstremitenin büyük eklemlerinin yerine diğer eklemlerde saptanması gibi özelliklerden 1-2 tanesi ile tipik ataktan ayrışır.

Burada majör kriterler arasında; tipik ataklarla birlikte yaygın peritonit, tek taraflı plörit veya perikardit, alt ekstremitede diz, kalça veya ayak bileği gibi büyük eklemlerde meydana gelen monoartrit ve izole ateş, minör kriterler arasında ise; karın, göğüs veya eklemlerden en az birini içeren inkomplet ataklar, egzersize bağlı bacak ağrısı, tedavide kolşisine iyi yanıt yer alır. Destekleyici kriterler arasında; aile öyküsünün bulunması, etnik kökenin uygun olması, hastalık başlangıç yaşının <20 yaş olması, atakların yatak istirahati gerektirecek şiddette olması, spontan rezolüzyon göstermesi, atak sırasında ESH, SAA, fibrinojen ve lökosit parametrelerinin en az birinde geçici inflamatuar yanıtın saptanması, atak sonrası semptomsuz aralığın gözlenmesi, atak sırasında epizodik proteinüri veya hematüri tespit edilmesi, daha önce negatif laparotomi öyküsünün olması ve akraba evliliği yer almaktadır. Kesin tanı açısından bu kriterlerden en az 1 majör, en az 2 minör, 1 minör kriter ile birlikte 5 destekleyici veya 1 minör kriterle birlikte yukarıdaki ilk 5 destekleyici kriterden en az 4'ü gerekmektedir.

2.1.9. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi

AAA'da hastalık şiddeti sessiz hastalıktan şiddetli hastalık aktivitesine kadar çok geniş bir yelpazede görülebilir. Hastalık şiddetini değerlendirmek için farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar Pras Hastalık Şiddet Skoru, AAA Şiddet Derece Skoru 1-2 (F-SS-1 ve F-SS-2) ve AAA için Uluslararası Hastalık Şiddeti Skorlama Sistemi (ISSF)'dir (76-78).

Pras Hastalık Şiddet Skoru 6 adet parametreden oluşmakta olup; bu skorlama sisteminde değerlendirilen parametreler arasında erizipel benzeri eritem mevcudiyeti, kolşisin dozu, aylık ortalama atak sayısı, artrit mevcudiyeti, amiloidoz ve hastalık başlangıç yaşı yer almaktadır. Bu skorlama sisteminin eksiklikleri de mevcut olup; bu eksiklikler arasında organ disfonksiyonunun ve şiddetli klinik fenotipi yansıtan parametrelerin değerlendirilmemesi ile kolşisin dozunun hekim tercihine ve farmakokinetiğe göre değişebilirliği bulunmaktadır. Bu skorlama sistemine göre 3-5 puan hafif şiddetteki, 6-8 puan orta şiddetteki, 9 ve üzeri puan ise yüksek şiddetteki hastalığı tanımlamaktadır (78) (Tablo 2).

Tablo 2. Pras Hastalık Şiddet Skoru

Değerlendirilen parametreler		Skor
Hastalık başlangıç yaşı	<6	4
	6-10	3
	11-20	2
	21-31	1
	>31	0
Aylık ortalama atak sayısı	>2	3
	1-2	2
	<1	1
Artrit	Kronik	2
	Akut	1
Erizipel benzeri eritem		2
Amiloidoz		3
Günlük kullanılan kolşisin dozu (mg)	>2	4
	2	3
	1.5	2
	1	1

Diğer hastalık şiddeti değerlendirme yöntemleri olan F-SS-1 ve F-SS-2 ise 6 parametreden oluşmaktadır. Burada değerlendirilen parametreler arasında başlangıç yaşı, kolşisin dozu, tüm hastalık süresince tutulan bölge (karın, göğüs, eklem, skrotum) sayısı, hastalık süresi boyunca erizipel benzeri cilt döküntülü veya plörezili atak mevcudiyetidir. Bu skorlama sistemi hafif, orta ve şiddetli hastalık aktivitesini birbirinden ayırmada %92'lik yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. F-SS-2, F-SS-1'in klinik parametreler ile birleştirilmesinden meydana gelir (78) (Tablo 3 ve 4).

Tablo 3. Ailevi Akdeniz Ateşi Şiddet Derece Skoru-1 (F-SS-1)

Şiddetli hastalık aktivitesi	Aşağıdaki kriterlerden en az 2 tanesinin olması 1- Aylık en az 2 veya yıllık en az 24 atak 2- Atak sırasında en az 2 bölge tutulumu* 3- Tüm hastalık süresince en az 3 bölge tutulumu
Orta derece hastalık aktivitesi	Aşağıdaki kriterlerden en az 1 tanesinin olması 1- Yıllık en az 18 atak 2- Atak süresinin en az 4 gün olması**
Hafif hastalık aktivitesi	Orta ya da şiddetli derece hastalık aktivitesi kriterlerinin karşılanmaması

*Atakların en az %25'inde; **Çoğu atakta

Tablo 4. Ailevi Akdeniz Ateşi Şiddet Derece Skoru-2 (F-SS-2)

Kriterler
1- Tek atakta en az 2 bölge tutulumu
2- Tüm hastalık boyunca en az 3 bölge tutulumu
3- Hastalık remisyonunu sağlamak için günlük en az 2 mg kolşisin kullanımı
4- Tüm hastalık boyunca en az 2 plörezili atak meydana gelmesi
5- Tüm hastalık boyunca en az 2 erizipel benzeri eritemli atak meydana gelmesi
6- Hastalık başlangıç yaşının 10 ve altında olması

Şiddetli hastalık ≥ 3 kriter; orta düzey hastalık = 2 kriter; hafif hastalık ≤ 1 kriter

AAA için Uluslararası Hastalık Şiddeti Skorlama Sistemi (ISSF) ise 9 parametreden oluşmaktadır. Pediatrik ve erişkin yaş grubunda kullanılabilen bu skorlama sisteminde 6 puan ve üzeri şiddetli, 3-5 puan arası orta, 2 puan ve altı ise hafif hastalık aktivitesini göstermektedir (76) (Tablo 5).

Tablo 5. Ailevi Akdeniz Ateşi için Uluslararası Hastalık Şiddeti Skorlama Sistemi (ISSF)

Kriterler		Puanlar
1	Kronik sekel (amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegali)	1
2	AAA'ya bağlı proteinüri gibi organ fonksiyon bozukluğu	2
3	AAA'ya bağlı kalp yetmezliği ve renal yetmezlik gibi organ yetmezliği	3
4a	Aylık ortalama 1-2 arasında atak sıklığı	1
4b	Aylık ortalama 2'nin üzerinde atak sıklığı	2
5	Ataklar arası intervalde ve son ataktan en az 2 hafta sonra CRP, ESH, SAA ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının en az birinde artış (1 aylık interval ile en az 2 kez bakılan)	1
6	Atak sırasında en az üç bölgenin tutulması (izole ateş, peritonit, plörit, perikardit, sinovit, erizipel benzeri eritem, miyalji, testis tutulumu gibi)	1
7	Tüm hastalık süresince iki farklı tip atak geçirilmiş olması (izole ateş, peritonit, plörit, perikardit, sinovit, erizipel benzeri eritem, miyalji, testis tutulumu gibi)	1
8	Yıl boyunca en az 3 atağının 72 saatten daha uzun sürmesi	1
9	Egzersizin bağlı meydana gelen bacak ağrısı (diğer nedenler dışlandıktan sonra uzun süre ayakta durmakla veya egzersiz sonrasında oluşan ağrı)	1

2.1.10. Tedavi

AAA tedavisindeki amaçlar; atakların sıklığını, şiddetini ve süresini azaltmak, ataklar arasındaki subklinik inflamasyonu minimale indirerek amiloidozun gelişimini ve ilerlemesini durdurmak, yaşam kalitesini yükseltmektir. AAA'da başlangıç tedavisi kolşisindir.

Kolşisin 1972'den beri AAA tedavisinin temelini oluşturmaktadır (79). Etki mekanizması tam olarak anlaşılamasa da mikrotübülleri hedef alarak elongasyonlarını ve polimerizasyonlarını engellediği gösterilmiştir. Aynı zamanda pirin inflamazom aktivasyonunu inhibe ettiği saptanmıştır (80-82). Kolşisin atakların rekürrensini kontrol etmekte ve aynı zamanda en önemli komplikasyon olan amiloidozun gelişimini önlemektedir. Tedavide 5 yaş altında <0.5 mg/gün, 5-10 yaş arası 0.5-1 mg/gün, 10 yaş üzeri çocuk ve erişkinlerde 1-1.5 mg/gün şeklinde başlangıç dozları önerilmektedir. Atak sıklığında ya da atak aralarında akut faz reaktanlarında artış durumunda önerilen maksimum dozlar çocuklarda 2 mg/gün, erişkinlerde ise 3 mg/gün şeklindedir (83). Kolşisine bağlı en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma ve diyare şeklinde

gastrointestinal yan etkilerdir (84). Tolere edemeyen hastalarda düşük dozlarla tedaviye başlayıp küçük artışlar ile efektif doza ulaşılması önerilmektedir (83). Kolşisin parsiyel olarak karaciğerde metabolize edildikten sonra safra yolları ve böbrek yoluyla vücuttan atılır. Kolşisine bağlı meydana gelebilecek diğer bir yan etki de karaciğer enzimlerindeki artış olup üst sınırın 2 katından fazla bir yükseklik durumunda doz ayarlaması gerekir (83). Diğer nadir görülen ve ciddi olan yan etkileri ise kemik iliği süpresyonu (lökopeni, trombositopeni, aplastik anemi) ve miyopatidir. Bu yan etkiler rutin kullanılan kolşisin dozlarında nadir görülmekte olup özellikle klaritromisin gibi sitokrom P450 3A4 veya siklosporin gibi P glikoprotein pompası inhibitörlerini kullananlarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda risk artmaktadır (85-87). Güvenilir olduğu kanıtlandığı için gebelik ve emzirme döneminde de kullanıma devam edilmesi önerilmektedir (88, 89). Kolşisin 1-2 mg/gün dozlarda cevaba göre doz titre edildikten sonra uzun vadede %60 tam yanıt ve %20-30 parsiyel yanıt gözlenmekte iken hastaların %5-10'unda kolşisin intoleransı veya rezistansına bağlı olarak yanıtsızlık ortaya çıkmaktadır (90). Kolşisin intoleransı en sık gastrointestinal yan etkilere bağlı olarak meydana gelmektedir. Kolşisin rezistansı ise maksimum tolere edilebilir kolşisin dozuna rağmen 6 ay boyunca ayda 1 veya daha fazla sayıda atak geçirilmesi şeklinde tanımlanmaktadır (83). Rezistansı olan hastaların tedaviye uyum açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. İntoleransı veya rezistansı olan hastalarda sonraki basamakta önerilen tedavi ise IL-1 inhibitörleridir.

IL-1 inhibitörlerinin seçiminde maliyet, uygulama yolu ve sigorta gereklilikleri gibi faktörlerin kombinasyonuna dayanılarak karar verilmektedir. Anakinra, rilonasept ve kanakinumab randomize kontrollü çalışmalarla etkinlikleri test edilen ve şu anda kullanımda olan IL-1 inhibitörleridir (91-93). Bu ajanlarla amiloidozun önlendiği net olarak gösterilemediği için kontrendikasyon yok ise beraberinde kolşisine devam edilmesi önerilmektedir. Anakinra IL-1 reseptör antagonistinin rekombinan bir versiyonudur. IL-1α ve IL-1β'nın IL-1 reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek etki göstermektedir. 4-6 saatlik bir yarı ömüre sahip olup günlük 100 mg subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Bir sistematik derlemede anakinra ile tedavi edilen hastaların %76,5'inde tam yanıt gözlenmiştir (94). Rilonasept ise IL-1 sinyal yolağını inhibe eden insan IL-1β reseptör füzyon proteini olup 6.3-8.6 günlük bir yarı ömüre sahiptir ve haftalık subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. AAA tedavisinde en az çalışılan ve en az kullanılan IL-1 inhibitörü olup yapılan bir çalışmada; 3 aylık tedavi sonrasında atak sıklığının %50 azaldığı, çalışmaya dahil

edilen 12 hastanın 9'sunda ise yaşam kalitesinin iyileştiği bildirilmiştir (93). Kanakinumab ise IL-1β'ya yönelik bir insan IgG antikorudur. Yarı ömürü 21-28 gün olup her 4 veya 8 haftada bir 150-300 mg subkutan enjeksiyon yoluyla kullanılmaktadır. Kolşisine rezistansı olan AAA'lı 40 hastayı içeren bir derlemede kanakinumaba tam ve parsiyel yanıt oranları sırasıyla %68 ve %32 olarak bulunmuştur. IL-1 inhibitörlerinde en sık görülen yan etki lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları iken pnömoni gibi enfeksiyonların riski de hafif derecede artış göstermektedir (94).

Bir grup AAA hastasının talidomid, etanersept, infliksimab, adalimumab ve tosilizumaba cevap verebildiği saptansa da kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle bu ajanlarla tedavinin etkinliği ve güvenilirliği belirsizliğini korumaktadır (95-97). AAA ile ilişkili kinik bulgulardan bazıları kolşisin ve IL-1 inhibitörleri ile tedaviye yanıt vermeyebilir. AAA ile ilişkili kronik artritte biyolojik veya biyolojik olmayan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) gerekebilir. Uzamış febril miyalji de kolşisine rezistan olup glukokortikoidler (prednizon 1 mg/kg) ile tedavi gerektirir. Efor miyaljisi ise istirahat ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ile tedavi gerektirmektedir. AAA ile ilişkili amiloidoz gelişen ve serum kreatinin seviyesi 1.5 mg/dL'nin altında olan hastalarda kolşisin proteinüriyi stabilize edebilir ve hatta iyileştirebilir ancak bu hastalarda kolşisin dozu 1.5 mg/gün'den az olmamalıdır (98). Amiloidozu olan ve kolşisine rağmen inflamatuar aktivitesi devam eden hastalarda IL-1 inhibitörleri tedaviye eklenmelidir. Tüm proteinürili hastalarda anti-lipidemik tedavi ile birlikte sıkı kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır. Renal amiloidoza bağlı gelişen son dönem böbrek hastalığı da diğer sebeplere bağlı gelişen böbrek yetmezliğindeki gibi tedavi edilmelidir. Böbrek transplantasyonu sonrası inflamasyonun sıkı kontrolü sürdürülmeli ve kolşisin ilaç etkileşimleri dikkatle değerlendirilmelidir (99).

2.2. Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi (OSS) istem dışı çalışan fonksiyonlardan sorumlu olan bir sistemdir. Gangliyonlar, pleksuslar, çekirdekler ve sinirlerden meydana gelir. OSS; kalp hızı, kan basıncı, sindirim sisteminin motilitesi, sekretuar aktivite, miksiyon, terleme ve vücut ısısının düzenlenmesi gibi çok sayıda fonksiyonun kontrolünü sağlamaktadır. Merkezi ve periferik sinir sisteminde birçok alanı içeren anatomik

dağılımı karmaşık olan bir yapıya sahiptir ve aktivitesi afferent uyaranlara yanıt oluşturan santral nöronlar vasıtasıyla düzenlenir (100).

Santral otonom sinir sistemi, ön beyin, beyin sapı ve spinal kordun birbiriyle bağlantılı olan bölümlerini içermektedir. Spinal kord, yüksek merkezler tarafından kontrol edilen sempatik ve parasempatik refleksleri düzenlerken; bulbopontin bölge olarak adlandırılan beyin sapının alt bölümü kardiyovasküler sirkülasyon, respirasyon, miksiyon ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarının düzenlenmesinden sorumludur. Pontomezensefalik bölge olarak adlandırılan beyin sapının üst bölümü ise fizyolojik strese karşı ağrı ve davranışsal cevaplarda otonom fonksiyonun kontrolünün entegrasyonuna yardımcıdır. Ön beyin ise hipotalamus ile anterior singulat korteks, insula ve amigdalayı içeren limbik sistemden oluşmaktadır. Bu sistem hem duygusal hem de hedefe yönelik otonomik çıktının entegrasyonundan sorumludur (100).

Periferik otonom sinir sistemi ise sempatik (torakolomber-adrenerjik), parasempatik (kraniyosakral-kolinerjik) ve enterik (nonkolinerjik-nonadrenerjik) sinir sistemi olarak 3 bölüme ayrılmaktadır. Sempatik sinir sistemi (SSS) ve parasempatik sinir sistemi (PSS), santral sinir sistemine duyusal girdi ve motor çıktı sağlayan hem afferent hem de efferent lifler içerir. Hem SSS hem de PSS'de hücre gövdesi santral sinir sisteminde yer alan pregangliyonik nöronlar ile hedef organları innerve eden postgangliyonik nöronlar yer almaktadır. Enterik sinir sistemi (ESS), sinir sisteminin geri kalanından bağımsız olarak işlev görebilen geniş ve ağ benzeri bir yapıya sahiptir (101, 102). Hem SSS hem de PSS'nin presinaptik nöronları, nörotransmiter olarak asetilkolini kullanır ve nikotinik reseptörler üzerinden etki gösterir. Postsinaptik sempatik nöronlar ise hedef dokular üzerine etki etmek için genellikle norepinefrin kullanır ve adrenerjik reseptörler üzerinden etki gösterirken, postsinaptik parasempatik nöronlar ise asetilkolini kullanır ve muskarinik reseptörler üzerinden etki gösterirler (102).

2.2.1. Sempatik sinir sistemi

Sempatik sinir sistemi enerji kaybına yol açan katabolik fonksiyonların sürdürülmesinden sorumludur. Sempatik nöronlar, spinal kordun intermediolateral bölümünde veya lateral boynuzlarında bulunan hücre gövdelerine sahiptir. Presinaptik lifler, ön kökler yoluyla spinal korddan çıkar, T1-L2 spinal sinirlerinin ön dallarına ve

ramus communicans albus aracılığıyla sempatik trunkuslara girer. Burada aynı seviyedeki paravertebral gangliyon ile veya süperior ya da inferior yönde ilerleyerek üst veya alt paravertebral gangliyon ile sinaps yapabilir, sonrasında ramus communicans griseus ile anterior spinal sinir ramusuna katılarak uyaracağı organa ulaşır. Splanknik sinirler olarak adlandırılan ve sempatik trunkusu sinaps yapmadan geçen lifler prevertebral gangliyonda sinaps yaparlar. Sempatik gangliyonların santral konumlarından ötürü preganglİyonik lifler, postgangliyonik liflerden daha kısadır (101).

Paravertebral gangliyonlar preganglİyonik ve postgangliyonik nöronların sinaps yaptığı, spinal korda bitişik olarak sempatik trunkus boyunca nodüler tarzda dağılım gösterir. Sayıları kişiye göre değişebilmekle birlikte genellikle 3 servikal, 12 torakal, 4 lomber, 5 sakral paravertebral gangliyon bulunmaktadır. Bunlardan sadece servikal bölgedeki gangliyonların üst, orta ve alt şeklinde isimlendirmesi mevcut olup alt servikal gangliyon 1. torasik gangliyon ile birleşip stellat gangliyonu oluşturulabilir (101). Abdominal ve pelvik organları innerve edecek olan sinirler paravertebral gangliyondan sinaps yapmadan geçip splanknik sinirleri oluşturur. Büyük, orta, küçük ve lomber splanknik sinirler mevcut olup bu sinirler hedef organ yakınında bulunan prevertebral gangliyonda sonlanır. Bu gangliyonlar çölyak, aortikorenal, süperior ve inferior mezenterik gangliyonlardır. Büyük splanknik sinir çölyak gangliyonda, orta ve küçük splanknik sinirler aortikorenal gangliyonda, küçük ve lomber splanknik sinirler ise süperior ve inferior mezenterik gangliyonda sinaps yaparlar ve postgangliyonik lifler abdominal ve pelvik organları innerve ederler. Bazı presinaptik sempatik lifler ise çölyak gangliyondan sinaps yapmadan geçerek venöz sisteme doğrudan epinefrin salgılayan adrenal medullada bulunan kromafin hücreleri ile sinaps yaparlar (101). Postgangliyonik sempatik nöronlar norepinefrin salgılar ve hedef organ üzerindeki adrenerjik alfa veya beta reseptörleri üzerinden etki gösterir. Bunun istisnası ter bezlerini ve iskelet kası damarlarını innerve eden kolinerjik postgangliyonik sempatik nöronlardır. Bu bölgelerde asetilkolin salınıp muskarinik reseptörler üzerinden etki gösterir. SSS'nin aktivasyonu 'savaş ya da kaç' olarak adlandırılan genel olarak yüksek aktivite ve dikkat durumuna yol açar. Bu süreçte kan basıncı ve kalp hızında artma, glikojenoliz, gastrointestinal peristaltizmde yavaşlama gibi değişiklikler meydana gelir (103).

2.2.2. Parasempatik sinir sistemi

Parasempatik sinir sistemi; enerjinin korunmasına yol açan anabolik fonksiyonların sürdürülmesinden sorumludur. Parasempatik lifler 3, 7, 9 ve 10. kranial sinirler ile spinal kordun sakral 2, 3 ve 4. segmentlerinde bulunurlar. Kranial bölgede bulunan 4 adet parasempatik gangliyon vardır. Beyin sapında Edinger-Westhpal çekirdeğinden çıkan lifler okulomotor sinir içerisinde seyredip siliyer gangliyonda sinaps yaptıktan sonra gözde iris ve siliyer kasların innervasyonuna sağlar. Nucleus salivarius superiordan çıkan lifler fasiyal sinir içerisinde seyredip pterygopalatin ve submandibuler gangliyon ile sinaps yapar, pterygopalatin gangliyondan çıkan postganliyonik lifler lakrimal ve nazal bezlerin innervasyonunu sağlarken, submandibuler gangliyondan çıkan postgangliyonik lifler ise submandibuler ve sublingual bezlerin innervasyonunu sağlar. Nuclus salivarius inferiordan çıkan pregangliyonik lifler glossofaringeal sinir içerisinde seyredip otik gangliyonda sinaps yaptıktan sonra parotis bezinin innervasyonunu sağlar (104). PSS'de gangliyonlar hedef dokunun yakınında veya üzerinde yer aldığı için pregangliyonik lifler postgangliyonik liflerden daha uzundur.

Parasempatik sinir sisteminin %75'ini oluşturan vagus siniri ise medullada bulunan dorsal nükleusundan parasempatik lifleri aldıktan sonra torasik ve abdominal organların parasempatik innervasyonunu sağlar. Buna ek olarak aynı zamanda karotis sinüs ve aortik ark baroreseptörlerinden aldığı duyusal bilgiyi medullaya iletir (105). İnen kolon, sigmoid kolon, rektum, mesane ve cinsel organların parasempatik innervasyonunu sakral parasempatik lifler sağlamaktadır. PSS 'dinlen ve sindir' olarak adlandırılan süreçleri tetikler. Aktive olduğunda kalp hızı ve kan basıncında düşme, gastrointestinal peristaltizmin ve sindirimin hızlanması gibi değişiklikler meydana gelir (103). SSS ve PSS'nin fizyolojik etkileri Tablo 6'da özetlenmiştir (5).

Tablo 6. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin fizyolojik etkileri (5).

ORGAN SİSTEMİ	SEMPATİK SİNİR SİSTEMİ	PARASEMPATİK SİNİR SİSTEMİ
KALP KASI		
Sinoatrial düğüm	Kalp hızı artışı	Kalp hızı düşüşü
Kontraksiyon gücü	Artış	Düşüş
Atriyoventriküler düğüm, Purkinje hücreleri	İleti hızında artış	İleti hızında azalma
KAN DAMARLARI		
Deri ve mukoza arterleri	Vazokonstriksiyon	-
İskelet kası arterleri	Vazokonstriksiyon	-
Abdomen arterleri	Vazokonstriksiyon	-
Koroner damarlar	Vazokonstriksiyon	Vazodilatasyon
Venler	Vazokonstriksiyon	-
SOLUNUM SİSTEMİ		
Bronşial kaslar	Relaksasyon	Kontraksiyon
Bronşial bezler	Sekresyonda azalma	Sekresyonda artış
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM		
Motilite ve sekretuar aktivite	Düşüş	Artış
SAFRA KESESİ	Relaksasyon	Kontraksiyon
KARACİĞER	Glukojenoliz, glukoneogenez	-
MESANE		
Detrüsör kas	Relaksasyon	Kontraksiyon
İnternal sfinkter	Kontraksiyon	Relaksasyon
GENİTAL ORGANLAR		
Uterus	Hamilede kontraksiyon, hamile olmayanda relaksasyon	Değişken
Erkek genital organları	Ejakülasyon	Ereksiyon
GÖZ		
Siliyer kas	Hafif düzeyde relaksasyon	Kontraksiyon
Sfinkter kas	-	Kontraksiyon (miyozis)
Radyal kas	Kontraksiyon	-
DERİ		
Pilomotor kaslar	Kontraksiyon	-
Ter bezleri	Sekretuar aktivite	-

2.2.3. Enterik sinir sistemi

Enterik sinir sistemi, gastrointestinal sistemi uyararak motiliteyi ve sekretuar fonksiyonu düzenlemektedir. Gangliyonların oluşturduğu pleksus adı verilen yapılardan meydana gelen bu sistemde bulunan ve miyenterik pleksus olarak da adlandırılan Auerbach pleksusu motiliteyi, submukozal pleksus olarak da adlandırılan Meissner pleksusu ise sekretuar fonksiyonu regüle etmektedir (5).

2.2.4. Otonom sinir sistemi bozukluğunda görülen semptomlar

Otonom disfonksiyon durumunda ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, vazomotor semptomlar, diyare, nörojenik mesane, cinsel ve pupil işlev bozuklukları gibi bulgular gözlenebilir. Ortostatik hipotansiyon baş dönmesi ve senkop gibi klinik bulgulara yol açabilir ve bu klinik bulgular özellikle sabah saatlerinde, yemek ya da uzun süreli ayakta durma periyotları sonrasında ve aynı zamanda yoğun egzersizle artış gösterebilir. Gastroparezide ise en karakteristik klinik bulgu kilo kaybı olup hızlıca doygunluğa erişme, sürekli bulantı ve şişkinlik de saptanabilir. Vazomotor semptomlar içerisinde üşüme hissi ile beraber ileriki dönemlerde deri renginde değişiklikler gözlemlenebilir. Diyare ise genellikle geceleri görülmekte olup ani bir şekilde ortaya çıkmakta ve bunun ertesinde tamamıyla gerilemektedir. Dışkı, yıkıma uğramamış lipit ve lifsi yapılar barındırabilir. Nörojen mesanede ise PSS bozukluğuna bağlı olarak miksiyon zorluğu ya da retansiyona bağlı olarak pollaküri saptanabilir. Erektil disfonksiyon ve mesaneye retrograd ejakülasyon ise görülebilecek cinsel işlev bozuklukları arasındadır. Pupil disfonksiyonu durumunda görme bulanıklığı, gözlerde fotosensitivite, özellikle ileriki dönemlerde gece meydana gelen görme kayıpları saptanabilir (5).

2.3. Otonom Sinir Sistemi Tutulumuna Klinik ve Elektrofizyolojik Yaklaşım

2.3.1. COMPASS-31 (Kompozit Otonom Semptom Skoru-31) testi

Otonom semptom profili (OSP), otonomik disfonksiyonu olan hastaların semptomlarının dağılımını, bu semptomların şiddetini ve hastaların fonksiyonel durumunu çok yönlü olarak değerlendirmek için dizayn edilmiş, iyi yapılandırılmış bir sorgulama formudur. Otonomik fonksiyonun 11 alanının değerlendirildiği 169 sorudan oluşur (106). Kompozit otonom semptom skoru (COMPASS) ise OSP'den seçilen yine otonom fonksiyonun 11 alanının değerlendirildiği 84 sorudan oluşmaktadır. Her ikisi de yaygın olarak kullanılan geçerli sorgulama formlarıdır (107).

Yıllar içerisinde bu değerlendirme araçlarının kullanımı ile ilgili çeşitli sorunlarla karşılaşılmıştır. COMPASS'ın puanlama algoritmasının karmaşık olması ve bilgisayar analizi gerektirmesi, soruların OSP'ye göre daha az olsa bile zaman alması, bazı soruların otonom fonksiyonu ve semptom şiddetini değerlendirmede daha az anlamlı veya anlamsız olması bu sorunlar arasındadır. Bu sebeplerle COMPASS'ın daha kolay, daha kısa sürede değerlendirme imkanı veren, istatistiksel açıdan sağlam, aynı zamanda semptomların ve şiddetin kapsamlı olarak değerlendirildiği klinik araştırmalarda ve pratikte kullanılabilecek COMPASS-31 testi geliştirilmiştir. 31 sorudan meydana gelen bu otonom semptom sorgulama formunda sorular ortostatik intolerans, vazomotor, sekretomotor ve gastrointestinal sistemler ile mesane işlevleri ve pupillomotor değişikliklerden oluşan 6 otonomik alanı değerlendirmektedir. Bu alt otonomik alanlardan elde edilen skorlar o alan için belirlenmiş ağırlaştırılmış faktör ile çarpılır. Toplam puan 0 ile 100 aralığında saptanabilmekte olup yüksek skorlar otonom semptomlardaki artışı göstermektedir (107). Daha önce yapılan çalışmalarda da romatolojik olan ve olmayan birçok hastalıkta otonom disfonksiyon tespitinde güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir (108-112).

2.3.2. R-R interval değişkenliği ve 30:15 oranı

Kalp hızını SSS ve PSS arasındaki denge ile birlikte çeşitli humoral sistemler ve kalpte iletimden sorumlu olan dokunun iç ritmi düzenler. Kalp hızındaki değişiklikler birçok faktöre bağlıdır. SSS'nin kalp hızını artırdığı, PSS'nin yavaşlattığı bilinse de esasen bu

iki bölümün kalp hızı üzerindeki etkileri çok daha komplikedir. Normal bireylerde 24 saatlik monitörizasyon ile kalp hızının değişken olduğu saptanmış olup kalp hızı değişkenliği normal ve derin solunum halinde, aynı zamanda Valsalva manevrası ve ayakta durma sırasında ölçüm yapılarak değerlendirilebilir. Bu yöntemler birçok hastalıkta tanı ve izlem amaçlı kullanılan oldukça değerli testlerdir. Değişik metotlarla bu değişkenlik değerlendirilebilmekte olup bunlar arasında en kolayı zamana bağlı yapılan ölçümdür. Sürekli elektrokardiyografi kaydı alınarak her QRS kompleksi belirlenir, sonrasında bu kompleksler arasındaki intervaller ya da anlık kalp hızı tespit edilir (113).

Derin solunumla normal insanlarda kalp atımları arasındaki uzunluk değişir, bu uzunluk inspirasyonda artar, ekspirasyonda ise azalır, buna sinüs aritmisi denir. Dakikada 6 kez olan solunum sayısı ile kalp hızı üzerine maksimum etki meydana gelmekte ve bu esnada oluşan değişkenlik 'R-R interval değişkenliği' olarak tanımlanmaktadır. R-R interval değişkenliği (RRİD), kalp üzerinde etkili olan PSS fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan çok yararlı noninvazif testlerden birisidir. RRİD'nin nöral kontrolü parasempatik reflekse bağlıdır. Parasempatik yollar vagus çekirdeğinden başlayıp ince miyelinli vagal liflerle devam eder. Derin solunum ile birlikte tüm yaş gruplarında RRİD artar. Normal sağlıklı bireylerde yaşın artışı ile birlikte bu değişkenliğin ve testin sensitivitesinin azaldığı gözlenir (114).

İstirahatte ve derin solunum sırasında RRİD'yi elektrofizyolojik olarak değerlendirmek için hastanın başı 30° fleksiyonda ve supin pozisyondayken her 2 el dorsumuna yerleştirilen aktif ve referans yüzeyel elektrotlar ile kayıt yapılır. Toprak elektrot ise el bileği veya ön kola yerleştirilir. Tercih edilen parametreler; alt fitrasyon 5-20 Hertz (Hz); üst filtrasyon 100 Hz; süpürüm hızı 1-2 sn ve sensitivite 200-500 μV şeklindedir. RRİD için istirahatte ve dakikada 6 kez derin solunum yaptırarak kayıt alınır. Birinci R, uyarı artefaktı tarafından tetiklenir, ikinci R ile değerlendirme yapılırken bu ilk R sabit tutulmuş olur. Bazı cihazlarda tetikleme olanağı bulunmadığından her R-R aralığı tek tek değerlendirilir. RRİD kayıt alınan süreç içerisinde elde edilen maksimum R-R intervalinden minimum R-R intervalinin çıkarılması, daha sonra bu değerin ortalama R-R intervaline bölünüp 100 ile çarpılması sonucunda yüzde olarak ifade edilir. Ayrıca derin solunum ve istirahatte elde edilen RRİD'nin sayısal farkları ve oranları da hesaplanabilir (114, 115).

Postür değişikliklerine bağlı kalp hızı yanıtında ise ani ayağa kalkma sırasında kalp hızı dakikada 10-20 atım olacak şekilde artış gösterir. Yine bu yanıt da yaşla

birlikte azalır. Ayağa kalktıktan sonra kalp hızı maksimum düzeyine 15. atımda ulaşırken daha sonra rölatif bir bradikardi meydana gelerek 30. atım civarında bir plato çizer ve nispeten sabit bir seyir izler. 30. atım civarındaki en uzun R-R intervalinin 15. atım civarındaki en kısa R-R intervaline oranlanması ile 30:15 oranı elde edilir ve bu oran da PSS fonksiyonunu değerlendirir. Bu oranın 1.04 ve üzerinde olması normal, 1.01-1.03 aralığında olması sınırda, 1.01'in altında olması ise anormal olarak değerlendirilir (116).

2.3.3 Sempatik deri yanıtı

Sempatik deri yanıtı (SDY); genellikle palmar ya da plantar bölgede iç ya da dış bir uyarana karşı oluşan anlık ve sebat etmeyen elektriksel potansiyeldeki değişikliği ifade eder. Kullanılabilecek uyaranlar arasında hiperventilasyon, öksürük ve ağrılı uyaran verme gibi iç ya da periferik sinirler üzerine elektriksel stimülasyon uygulama gibi dış uyaranlar yer alır. Ter bezleri ile birlikte komşu dermal ve epidermal yapılar buradaki elektriksel aktiviteden sorumludur. Bu yanıtın efferent yolları torakolomber korddan başlar ve miyelinsiz postgangliyonik C lifleri ile sona erer. Refleksten sorumlu olan afferent yollar ile santral sinir sistemi bölümleri halen net olarak bilinmemektedir (113, 114).

Ter bezlerinin innervasyonundan sudomotor sempatik lifler sorumludur ve SDY kaydı EMG cihazı vasıtasıyla alınır. Ter bezlerinin en yoğun ve aynı zamanda deri direncinin en düşük olduğu avuç içi ve ayak tabanına aktif kayıt elektrodları, el ve ayak dorsumuna referans elektrotlar yerleştirilir. Parmak uçlarının sıcaklığı 32-34 °C'de tutulur. İnternal veya eksternal uyaran verilerek iki bölgeden eş zamanlı olarak SDY alınabilir. Kullanılan tüm elektrotlar yüzeyeldir. Cihazın parametreleri 0.1 Hz/1 KHz; süpürüm hızı 1-5 sn ve sensitivite 500 µV-2 mV şeklinde ayarlanır. Bu refleks yanıtta habitüasyon fenomeni gözlendiği için bu durumdan kaçınmak adına verilen uyaranlar 30-60 saniyeyi aşan aralıklarla irregüler ve gelişigüzel olarak verilmeli, peş peşe aynı akım şiddetinin kullanılmamasına dikkat edilmelidir. Yanıtın varlığı veya yokluğu ile birlikte yanıt varlığında latans, amplitüd ve morfoloji de değerlendirilebilir. Uyarı için en sık tercih edilen bölgeler üst ekstremitede median, alt ekstremitede ise tibial sinirdir. Latans değeri miyelinsiz C liflerinin efferent iletimini, amplitüd değeri ise aktive olabilen ter bezlerinin yoğunluğunu yansıtmaktadır.

Uyarı yeri ya da tipi SDY latansını etkilemez ancak kayıt yerine göre latanslar değişir. Örneğin alt ekstremiteden elde edilen değerler her zaman avuç içinden elde edilen değerlere göre daha uzundur. Başlangıçta yanıt genellikle önce negatif, sonra pozitiftir. Makroelektrotlarla yapılan kayıtlarda elde edilen ilk negatif defleksiyonun sebebi böbrek üstü bezi olarak tespit edilmiş olup pozitif defleksiyonun sebebi ise ortaya konulamamıştır. SDY oldukça değişken olup anormalliği tanımlayan kesin bir ölçek yoktur. Yanıtın var veya yok olması şeklindeki kalitatif değerlendirme yeterli kabul edilir. Özellikle amplitüd sağlıklı bireylerde de çok büyük değişkenlik gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda kişiler arası farklılıkların yanı sıra aynı kişide bile büyük değişkenlik gösterebileceği saptanmıştır (113, 114). Literatürde latans için bildirilen ortalama değerler ise üst ekstremite için 1,5±0,2 sn, alt ekstremitede için 2,0±0,3 sn'dir (117).

2.3.4. Postür değişikliğine kan basıncı yanıtı

Ayağa kalktıktan hemen sonra, 300-800 ml kan yer çekimi aracılığıyla alt ekstremitelere ve splanknik venöz kapasitans sisteme dağılır. Sonuç olarak, kalbe venöz dönüş düşer ve kardiyak dolum basıncı azalır. Bütün bunlar da strok volümde ve kardiyak atım hacminde azalmaya yol açar. Yanıt olarak kalp ve kan damarlarına sempatik çıkış artarken kardiyak vagal sinir aktivitesi azalır. Bu otonomik ayarlamalarla birlikte vasküler tonus, kalp hızı ve kardiyak kontraktilite artırılarak arteriyel basınç stabilize edilir. Ayakta dururken, alt ekstremite kaslarının kasılması aşırı göllenmeyi önler ve kalbe venöz dönüşü artırır. Ortostatik hipotansiyon ise kalp debisindeki aşırı düşmeye veya vazokonstriktör mekanizmaların defektif ya da yetersiz olmasına bağlı olarak meydana gelir. Görülebilecek klinik semptomlar arasında baş dönmesi, denge kaybı, pre-senkop ve senkop yer alır. Bilinç kaybı genellikle kademeli olarak başlasa da aniden ortaya çıkabilir. Halsizlik, yorgunluk, bilişsel yavaşlama, görsel bulanıklık, baş ağrısı, boyun ağrısı, ortostatik dispne veya göğüs ağrısı da gözlenebilir (118, 119). 4 majör alt tipi mevcuttur:

-Klasik ortostatik hipotansiyon: Ayakta ya da tilt testinde en az 60°'de 3 dakika içerisinde sistolik kan basıncında minimum 20 mmHg veya diyastolik kan basıncında minimum 10 mmHg azalma saptanması olarak ifade edilir.

-Başlangıç ortostatik hipotansiyon: Ayakta ilk 15 saniye içerisinde sistolik kan basıncında minimum 40 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncında minimum 20 mmHg azalma saptanması olarak ifade edilir. Hem genç hem yaşlı bireylerde meydana gelebilir ve sürekli kan basıncı monitörizasyonu ile gözlenebilir.
-Geçikmiş ortostatik hipotansiyon: Ayakta 3 dakikadan sonra sistolik kan basıncında minimum 20 mmHg veya diyastolik kan basıncında minimum 10 mmHg azalma saptanması olarak ifade edilir. Klinik önemi bilinmemektedir. Kan basıncındaki bu gecikmiş düşüşler sempatik adrenerjik yetmezliğin hafif veya erken bir formu olabilir.
-Geçikmiş kan basıncı toparlanması: Ayakta ilk 30 sn içerisinde sistolik kan basıncında en az 20 mmHg düşüş olarak tanımlanır.

Postural taşikardi sendromu ise ortostatik hipotansiyon olmaksızın ayakta durma veya tilt testi esnasında 10 dakika içerisinde kalp hızında sürekli ≥30 atım/dakika artış olması olarak tanımlanır. Ayakta kalp hızı genellikle ≥120 atım/dakikadır. 12-19 yaş aralığındaki bireyler için gerekli artış en az 40 atım/dakikadır. Etyolojisi ve patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Sendrom viral hastalık, kronik yorgunluk sendromu, kondisyonsuzluk gibi durumlarla ilişki olarak gözlenebilir. Prevalansı bilinmemekte ve kadınlarda daha sık gözlenmektedir (119).

2.3.5. Sabit el kavramaya kan basıncı yanıtı

Sabit bir şekilde meydana gelen kas kontraksiyonu sistolik ve diyastolik kan basıncını ve bunun yanı sıra kalp hızını artırır. Stimulus, izometrik egzersiz halinde olan kastan ve santral olarak verilen komuttan kaynaklanır. Kasa ve kalbe hareket eden efferent impulslar, kasta vazokonstrüksiyona, nabızda, kan basıncında ve atım hacminde artışa yol açar. Zamana ve efora bağlı olarak kas üzerine etkili olan SSS aktivitesi artış gösterir. Yarı yatar pozisyonda 5 dakika süresince maksimum el sıkma basıncının %30'unu sürdürmek mümkündür (113, 114). El sıkma sırasında ölçülen en yüksek diyastolik kan basıncı değeri ile manevra öncesinde ölçülen diyastolik kan basıncı değeri arasındaki fark 'diyastolik basınç değişikliği'dir. Bu değerin 16 mmHg ve üzerinde olması normal, 11-15 mmHg arasında olması sınırda, 10 mmHg ve altında olması ise anormal olarak değerlendirilir (116).

2.3.6. Diğer otonom disfonksiyon testleri

Valsalva oranı; manevra için hasta dinlenmiş ve bir yastık üzerinde sırt üstü pozisyonda olmalıdır. Civalı bir manometre vasıtasıyla 40 mmHg basınca karşı 15 saniye süresince üflemesi istenir. Test esnasında soluk verme basıncı izlenmelidir. Alınan soluk aniden içeri doğru verilir. Böylece serebrospinal sıvı basıncı ve karın içi basınç hızlıca artar. Bu sırada 4 fazdan oluşan hemodinamik değişiklikler gerçekleşir. İlk fazda aortanın sıkışması ve kanın periferik dolaşıma yönelmesi ile geçici olarak kan basıncı artar, kalp hızı düşer. Bu değişiklikler mekanik etkilerle oluştuğu için sempatik sistemin aktivasyonu gözlenmez. İkinci aşamada kan basıncı düşer ve izleyerek de artar. Bu esnada kalp hızı da artar. Venöz dönüşteki azalmaya bağlı olarak düşen kalp debisi, sempatik aktiviteyi uyarır; sonuçta damar düz kas direnci artarak periferik direnç artırılır. Üçüncü aşamada soluk verilmesiyle kalp hızı artar ve kan basıncı düşer. Bu artış baroreseptörler yoluyla aortaya aktarılır ve kan basıncı geçici olarak yükselir. Son aşamada normale dönen venöz dönüş ve vazokonstrüksiyon nedeniyle kan basıncı normalin üzerine çıkar. Bu da barorefleksler yoluyla bradikardiye neden olur. 4. aşamadaki en uzun R-R aralığının 2. aşamadaki en kısa R-R aralığına bölünmesiyle Valsalva oranı elde edilir (114). 1.21 ve üzerindeki değerler normal, 1.1-1.2 aralığındaki değerler sınırda, 1.1'in altındaki değerler ise anormal olarak değerlendirilir (116).

Kantitatif sudomotor akson refleks testi (KSART); deride asetilkolinin iyontoforez yoluyla değerlendirildiği ve postgangliyonik sudomotor aksonun aracılık ettiği bir akson refleks testidir. Asetilkolin nöroglandular kavşağı geçer ve doğrudan ter yanıtını uyandırmak için ekrin ter bezleri üzerindeki M3 muskarinik reseptörlere bağlanır. Eş zamanlı olarak asetilkolin, postgangliyonik sempatik sudomotor aksonun nikotinik reseptörlerine bağlanarak antidromik yolla giden C liflerinde uyaran oluşturur. Bu uyaran, dallanma noktasında C lif uçlarına ortodromik yolla giderek asetilkolin salgılatır. Bu asetilkolin M3 muskarinik reseptörlere bağlanır ve dolaylı bir akson refleks yanıtı oluşturur. Subkutanöz dokulardaki asetilkolinesteraz, ter yanıtının durdurulmasını sağlamak üzere asetilkolini asetat ve koline parçalar. Ter üretiminin miktar tayini higrometre ve çok bölmeli ter hücresinde yapılır. Ter hücresinin içerisinde %10 asetilkolin ile dolu uyaran bölmesi ve aksonun ürettiği teri toplayan ayrı bir bölmesi vardır. Düşük nem oranında nitrojen gazı yüksek ve düşük basınçlı regülatör ile 50-150 ml/dk hızla pompalanır. Bu akım bölmedeki ter çıktısını buharlaştırır ve

ısıyla kontrol edilen bir higrometreye taşır. Sabit akım jeneratöründen uygulanan 2 miliamper (mA) şiddetinde ve 5 dakika süreli akım iyontoforez yoluyla asetilkolin üretir ve bu uyaran bölmesinden deriye iletilir. Ter yanıtı uyarı esnasındaki 5 dakika ve yanıtın başlangıç noktasına döndüğü andan itibaren izleyen 5 dakika süresince kaydedilir. Uyarının verilmesini izleyen 1-2 dakika sonrası ter üretimi hızla artar. Uyarı bittikten sonra 5-10 dakika içinde nem başlangıç düzeyine iner. Kayıtlar iki alt ve bir üst ekstremite olmak üzere en az üç yerden simetrik ve eş zamanlı olarak yapılır. Standart kayıt yerleri; üst ekstremitede ön kolun iç kısmı, alt ekstremitede ise ayağın ve bacağın proksimalidir. Normal yanıt elde edilmesi postgangliyonik sudomotor yolların sağlam olduğunu yansıtmaktadır (114).

Termoregülatuvar ter testi (TTT); sudomotor fonksiyonu değerlendiren bir diğer yöntemdir. Birincil ve ikincil otonom yetmezliklerin değerlendirilmesini sağlar. Nöropatinin dağılımı hakkında bilgi verir. Cilt, ıslandığında renk değiştiren bir toz ile örtülür. Ter odasının içerisinde infrared ısıtıcılar ile sıcaklık 45-60 dakikada 38-38,5 °C'ye getirilir. Terleme anormalliği gösteren bölgeler belirlenir ve toplam vücut yüzeyine yüzdelenir (%TTT oranı). Distal anhidroz, segmental anhidroz, fokal ter yokluğu, global anhidroz, bölgesel anhidroz, karışık paternler ve normal ter dağılımı şeklinde 7 çeşit TTT paterni tanımlanmıştır (114)

İstirahatte ter atılımı; normal oda sıcaklığında olan ter bezi aktivitesini gösterir ve kantitatif bilgi sağlamaz. Burada hastalara büyük kapsüller yapıştırılır. Ölçümler iki taraflı ve eş zamanlı olarak yapılır. Üst ekstremitede ön kol mediali ve hipotenar eminens; alt ekstremitede ise bacak mediali ve ekstansör digitorum brevis kası kayıt yeri olarak kullanılır. İstirahatte ter çıkışının ölçümü 5 dakika boyunca devam eder (114).

Teletermografi ve infraruj termometre; teletermografi ile deri ısısının dağılımı değerlendirilir. Maliyeti yüksek olan bir yöntemdir ancak sıcaklık dağılımını net bir şekilde göstermesi gibi bir üstünlüğü mevcuttur. Bir diğer kullanılabilecek metot da deri ısısının infraruj termometre ile ölçümüdür (114).

Lazer dopler akım ölçümü; sempatik vazomotor fonksiyonu değerlendiren bir metot olup vazomotor, veno-arteriol ve nörojenik kızarıklık yanıtları sırasındaki kan akımını saptar. Dar bir dalga boyunda lazer ışığı fiberoptik kaynaktan cilde ulaşır. Derideki ışık durağan yapılarda frekans değişikliğine uğramadan ve hareketli kan hücrelerinde 'Dopler frekans kaymasına' neden olarak saçılır ve geri döner. Bu sinyaller bir tarayıcı tarafından kaydedilir. Buna göre 'Dopler kayması' lazer ışığının

ulaştığı hareket eden kan hücrelerinin sayısı ve ‘frekans dağılımı’ ölçülen hacim içinde hareket eden hücrelerin hızı şeklinde değerlendirilir. Deri vazomotor refleksleri el ve ayak parmak uçlarından değerlendirilir. Nefes tutma, Valsalva ya da karşı taraf soğuk basınç testi ile oluşturulan vazokonstriksiyon esnasındaki deri kan akımı değişiklikleri sempatik aktivitenin indeksi olarak kabul edilir. Periferik sempatik aktivitenin etkilendiği nöropatilerde bu yanıt azalır (114).

Pupil işlevlerinin değerlendirilmesi; sempatik innervasyonun sağlam olduğu durumlarda konjunktiva kesesine yerleştirilen kokain midriyazise neden olur. Okülosempatik yolda lezyon olması durumunda bu cevap azalır veya kaybolur. Amfetamin ise sadece postgangliyonik sempatik lifler sağlam iken midriyazise yol açar. Bu sebeple oküler pregangliyonik ve postgangliyonik lezyonların ayırıcı tanısına yardımcı olabilir. Parasempatik innervasyonun bozulduğu durumlarda ise normalde pupil boyutlarına etkisi olmayan pilokarpin pupilin küçülmesine neden olur (114).

Tükrük testi, deri vazomotor refleksleri, barorefleks sensitivitesinin ve denervasyon süpersensitivitesinin araştırılması, uzun süre ayakta durmaya kan basıncı ve kalp hızı yanıtları, nörojenik alevlenme, soğuk yüz, ortostatik ve mental stres testleri yapılabilecek OSS testleri arasında yer almaktadır (114).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Kesitsel olarak gerçekleştirilen çalışmaya Mart-Ekim 2022 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nın Romatoloji Polikliniği'nde takipli olan, AAA tanısı bulunan 30 hasta ile demografik veriler yönünden benzer 30 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan çalışma için gerekli olan etik kurul onayı (tarih: 03.12.2021, protokol no: 09.2021.1427) ile çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı onamları alındı (Ek-1). Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Ailevi Akdeniz Ateşi grubu;

1) 18-65 yaş arası olmak
2) Tel Hashomer kriterlerine göre kesin AAA tanısı almış olmak

Sağlıklı kontrol grubu;

1) 18-65 yaş arası olmak
2) Herhangi bir sistemik hastalık tanısının veya ilaç kullanımının olmaması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1) Karaciğer veya böbrek yetmezliği
2) Gebelik-Laktasyon
3) Diyabetes mellitus
4) Tiroid hastalıkları
5) Otonom sinir sistemini etkileyebilecek ilaç kullanımı (alfa 1 agonist-antagonist, beta blokör, antikolinerjik, kalsiyum kanal blokörü, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, trisiklik antidepresan, diüretik, antihistaminik, antiparkinson, antipsikotik)
6) Kardiyak yetmezlik

7) Kardiyak aritmi
8) Ek başka bir sistemik romatizmal hastalık tanısına sahip olmak
9) Malignite
10) Periferik nöropati tanısı, öyküsü veya bulgusu olanlar

3.2. Değerlendirme Yöntemleri

Hastaların ve sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), medeni durum ve öğrenim durumu gibi demografik verileri kaydedildi. Hasta grubunda klinik özellikler olarak hastalık süresi, aile öyküsü, atak bulguları, son 1 yıldaki atak sayısı, genetik analiz sonuçları, kullandığı ilaçlar, kolşisin dozu, amiloidoz durumu ve laboratuvar parametreleri (ESH, CRP, sistemik immün-inflamasyon indeksi (Sİİ)) kaydedilirken, yaşam kalitesini değerlendirmek için Ailevi Akdeniz Ateşi yaşam kalitesi ölçeği (FMF-YK), hastalık şiddetini saptamak için de Pras hastalık şiddet skoru kullanıldı. Her iki grupta Kompozit Otonom Semptom Skoru-31 (COMPASS-31) testi ile otonom semptomlar yönünden sorgulama yapılırken, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) kullanılarak anksiyete ve depresyon varlığı, Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) kullanılarak yorgunluk düzeyi, Jenkins Uyku Ölçeği (JUÖ) kullanılarak uyku kalitesi, Fibromiyalji Hızlı Tarama Aracı (FIRST) kullanılarak fibromiyalji varlığı değerlendirildi. Ek-2'te bilgilerin kaydedildiği takip formu yer almaktadır.

3.2.1. Demografik bilgiler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, VKİ'si, öğrenim durumu ve medeni durumu kaydedildi.

3.2.2. Hasta grubunda değerlendirilen hastalık özellikleri

Hasta grubunda hastalık süresi, aile öyküsü, kullanılan ilaçlar, kolşisin dozu, amiloidoz durumu, atak bulguları, son 1 yıldaki atak sayısı, genetik analiz sonucuna göre saptanan MEFV mutasyon tipi, hastalık şiddetini değerlendirmek için Pras hastalık şiddet skoru

kaydedilirken yaşam kalitesini değerlendirmek için de Ailevi Akdeniz Ateşi yaşam kalitesi ölçeği (FMF-YK) kullanıldı. Laboratuvar parametreleri arasında ise inflamasyon yükünü ortaya koymak için ESH, CRP ve Sİİ skoru değerleri kaydedildi.

3.2.3. Sistemik immün-inflamasyon indeksi (Sİİ)

Birçok hastalık için prognostik gösterge olabileceği saptanan tam kan sayımı temelli bir indekstir. Nötrofil sayısı x Trombosit sayısı/Lenfosit sayısı formülü ile hesaplama yapılmaktadır. Skorun yüksek olması inflamasyon cevabının fazlalığına işaret etmektedir (120).

3.2.4. Kompozit otonom semptom skoru-31 (COMPASS-31)

Bu otonom semptom sorgulama formu 31 sorudan meydana gelmekte ve ortostatik intolerans (4 soru), vazomotor (3 soru), sekretomotor (4 soru) ve gastrointestinal (12 soru) sistem ile mesane işlevleri (3 soru) ve pupillomotor değişikliklerden (5 soru) oluşan 6 otonomik alanı değerlendirmektedir. Bu alt otonomik alanlardan elde edilen skorlar o alan için belirlenmiş ağırlaştırılmış faktör ile çarpılır. Hem alt alan hem de toplam puan hesaplaması yapılabilmektedir. Toplam puan 0 ile 100 aralığında saptanabilmekte olup yüksek skorlar otonom semptomlardaki artışı göstermektedir. Evet veya hayır sorularında hayır 0, evet 1 puan olarak değerlendirilirken, semptom sıklığı ile ilgili sorularda nadiren veya hiç 0 puan, ara sıra veya bazen 1 puan, sıklıkla veya sık sık 2 puan, neredeyse her zaman veya sürekli ise 3 puan olarak, semptom şiddeti ile ilgili sorularda ise hafif 1 puan, orta 2 puan, şiddetli 3 puan şeklinde değerlendirme yapılmaktadır (107).

3.2.5. Ailevi Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Ölçeği (FMF-YK)

Ailevi Akdeniz Ateşi yaşam kalitesi ölçeği, AAA'nın yaşam kalitesi ve fonksiyonlar üzerine etkisini inceleyen bir ölçek olup toplam 20 sorudan oluşmaktadır. Her bir soru 0-4 (0: Tamamen, 1: Çoğunlukla, 2: Orta düzeyde, 3: Çok az, 4: Hiç) arasında

derecelendirilmekte, toplam puan 0-80 aralığında değişmekte ve yüksek skorlar yaşam kalitesinde daha fazla etkilenimi ve daha kötü yaşam kalitesini göstermektedir (121).

3.2.6. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ)

Anksiyete ve depresyon varlığını ortaya koymak için 7'si anksiyete, 7'si depresyon ile ilgili 14 sorudan ve 2 alt skaladan oluşan, hissedilen semptomların 0-3 arasında likert tipi skala kullanılarak puanlandığı bir ölçektir. Toplam puanın hem anksiyete hem de depresyon için 11 puan ve üzerinde olması anormal olarak değerlendirilir (122, 123).

3.2.7. Jenkins Uyku Ölçeği (JUÖ)

Son 1 ay göz önünde bulundurularak uyku ile ilişkili 4 semptomun ayda kaç gün yaşandığı sorgulanarak ve her bir semptom için 0-5 arası likert tipi skala (0: Hemen hemen hiç, 1: Ayda 1-3 gün, 2: Ayda 4-7 gün, 3: Ayda 8-14 gün, 4: Ayda 15-21 gün, 5: Ayda 22-31 gün) kullanılarak puanlamanın yapıldığı bir ölçektir. Toplam puan 0-20 arasında olup, yüksek puanlar uyku kalitesindeki daha fazla bozulmayı işaret eder (124, 125).

3.2.8. Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ)

Son 1 hafta içerisindeki yorgunluk göz önünde bulundurularak yorgunluk ile ilişkili şikayetlerin 1-7 (1: Kesinlikle katılmıyorum, 7: Kesinlikle katılıyorum) arasında puanlandığı toplam 9 sorudan oluşmaktadır. Toplam puanın 9'a bölünmesi ile ortalama skor elde edilmekte olup <4 puan yorgunluk yok, ≥ 4 puan yorgunluk var şeklinde tanımlanmaktadır (126, 127).

3.2.9. Fibromiyalji Hızlı Tarama Aracı (FIRST)

Bu ölçek, fibromiyaljinin en alakalı klinik özelliklerini araştıran 6 sorudan oluşmaktadır. Sorular evet/hayır şeklinde yanıtlanmakta ve toplam 6 puan üzerinden 5 ve üzeri fibromiyalji lehinedir (128, 129).

3.3. Otonom Sinir Sisteminin Değerlendirilmesi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı EMG laboratuvarında yapılan SDY kayıtlamaları Medtronic Keypoint Portable EMG cihazı (Danimarka, 2007) ile, normal ve derin solunum ile RRİD ve 30:15 oranı kayıtlamaları ise EBneuro Nemus 2 EMG cihazı (İtalya, 2019) ile gerçekleştirildi. Ayakta durmaya ve sabit el kavramaya kan basıncı cevaplarının değerlendirilmesinde biyomedikal kalibrasyonu bulunan Omron marka M6 Comfort model dijital tansiyon aleti, sabit el kavramaya kan basıncı cevabının değerlendirilmesinde izometrik egzersizi yaptırmak için Jamar el dinamometresi kullanıldı. Katılımcılardan kayıt öncesi yoğun egzersizden, kafein ve nikotin tüketiminden kaçınmaları istendi. Kayıtlamalar gündüz saatlerinde sessiz, loş ve iyi havalandırılmış bir odada son yemekten en az 2 saat sonra mesane boşken hasta grubu için de son ataktan en az 1 hafta sonra ataklar arası intervalde yapıldı. PSS'yi değerlendirmek için normal solunum ile RRİD, derin solunum ile RRİD ve 30:15 oranı incelenmiş olup SSS'yi değerlendirmek için SDY, ayakta durmaya kan basıncı cevabı ve sabit el kavramaya kan basıncı cevabı incelenmiştir. Aşağıda bu testlerin açıklamaları bulunmaktadır.

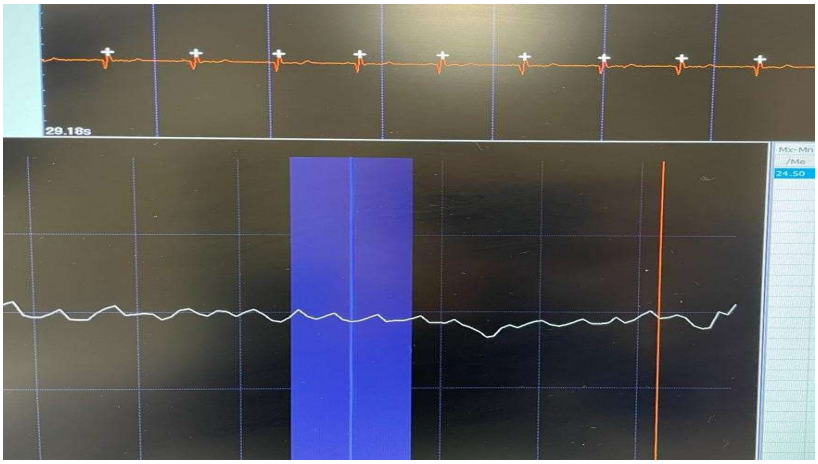
3.3.1. Parasempatik sinir sistemini değerlendiren testler

R-R interval değişkenliği ölçümü için yüzeyel kayıt elektrotları kullanıldı. Sağ el dorsumuna aktif yüzeyel kayıt elektrodu, sol el dorsumuna referans elektrot, sağ ön kola ise toprak elektrot yerleştirildi. Alt frekans filtresi 5 Hz, üst frekans filtresi 100 Hz, duyarlılık 0,2-0,5 mV/divizyon, süpürme hızı ise 1 sn/divizyon olarak ayarlandı. İlk aşamada, normal solunum ile RRİD'yi değerlendirmek için katılımcılar supin pozisyonda ve normal solunum yaparken 1 dakika boyunca QRS kompleksleri kaydedildi. İkinci aşamada, derin solunum ile RRİD'yi değerlendirmek için

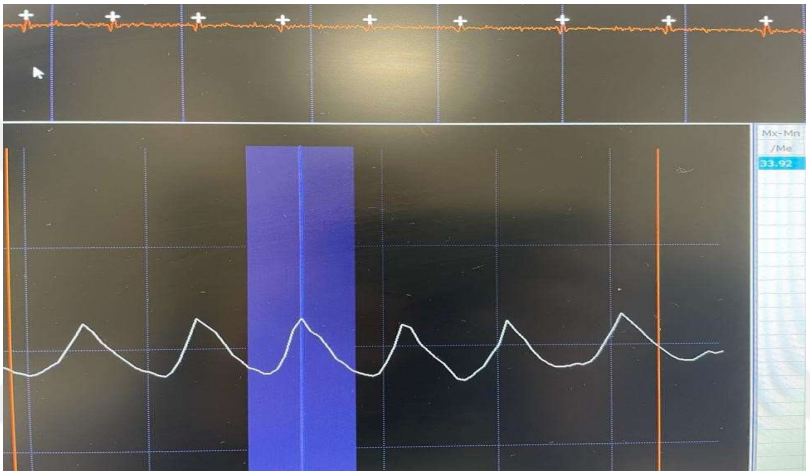
katılımcılardan 5 sn inspiryum ve 5 sn ekspiryumdan meydana gelen 10 sn'lik sikluslar şeklinde 1 dakikalık süreçte toplamda 6 kez mümkün olduğunca derin solunum yapmaları istendi. Hem istirahatte hem de derin solunumda RRİD, kayıt alınan süreç içerisindeki maksimum R-R intervalinden minimum R-R intervalinin çıkarılması ve elde edilen değerin ortalama R-R intervaline bölünüp 100 ile çarpılması şeklinde yüzde olarak cihaz programı tarafından her bir R dalgası tek tek işaretlenerek otomatik olarak hesaplandı. Ayrıca derin solunum ve normal solunum arasındaki fark ile derin solunumun normal solunuma oranı da hesaplanarak değerlendirmeye tabi tutuldu. RRİD'yi değerlendirmek için elektrot yerleşimleri şekil 1'de, normal solunum ile RRİD analiz örneği şekil 2'de, derin solunum ile RRİD analiz örneği şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 1. R-R interval değişkenliği analizi için elektrot yerleşimleri



Şekil 2. Normal solunum ile R-R interval değişkenliği analiz örneği

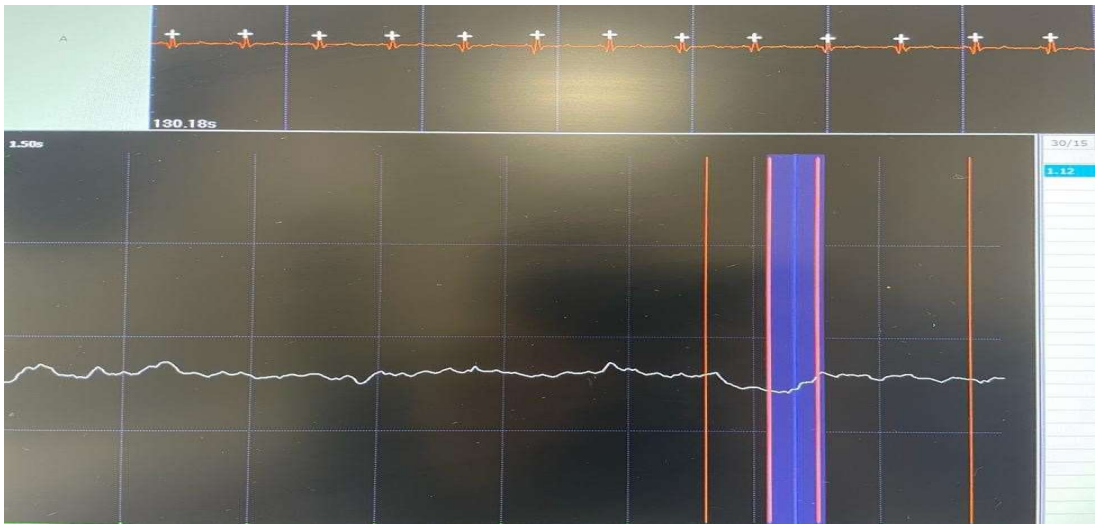


Şekil 3. Derin solunum ile R-R interval değişkenliği analiz örneği

Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtını (30:15 oranı) tespit etmek için cihaz parametreleri ve elektrotların konumları aynı olmak kaydıyla önce 2 dakika boyunca oturur pozisyonda kayıtlama yapılıp sonrasında katılımcılar hızlı bir şekilde ayağa kaldırılarak ve 50 saniye boyunca ayakta kalarak kayıtlamaya devam edildi. Ayağa kalkmayı takiben 30. atım civarındaki en uzun R-R intervalinin, 15. atım civarındaki en kısa R-R intervaline bölünmesi ile elde edilen 30:15 oranı cihaz programı tarafından otomatik olarak hesaplandı. 30:15 oranı için Ewing ve arkadaşlarının bildirdikleri çalışmadaki değerler referans olarak alındı. ≥1.04 normal, 1.01-1.03 arası sınırda, <1.01 değerler ise PSS'nin disfonksiyonunu gösterir şekilde anormal olarak değerlendirildi (116). Oturur pozisyonda ve ayakta kayıtlama şekil 4'te, 30:15 oranı analiz örneği ise şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 30:15 oranı analizi için oturur pozisyonda ve ayakta kayıtlama



Şekil 5. 30:15 oranı analiz örneği

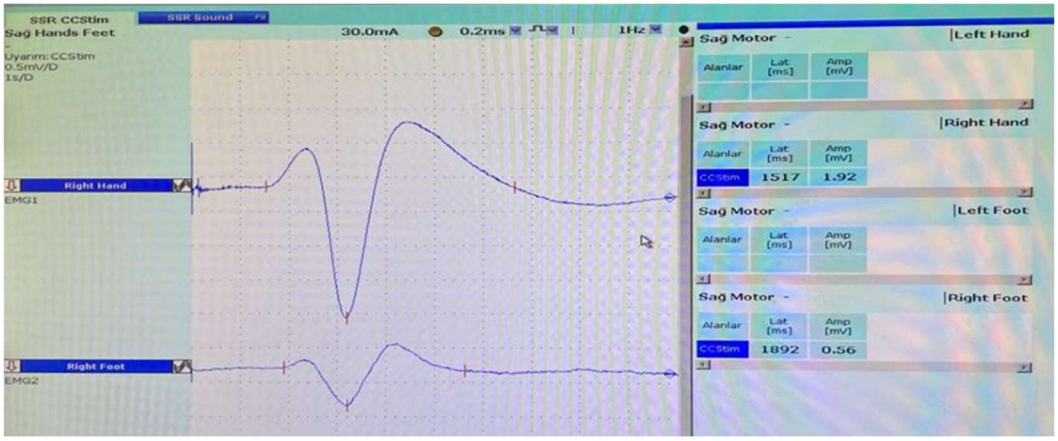
3.3.2. Sempatik sinir sistemini değerlendiren testler

Sempatik deri yanıtı (SDY) kaydı için yüzeyel kayıt elektrotları kullanıldı ve 4 ekstremiteden kayıtlama yapıldı. Avuç içi ve ayak tabanına aktif kayıt elektrotları, el ve ayak dorsumuna referans elektrotlar, el bileğine ise toprak elektrot yerleştirildi. Alt frekans filtresi 0,5 Hz, üst frekans filtresi 2 kHz, duyarlılık 0,5 mV/divizyon, süpürme hızı ise 1sn/divizyon şeklinde belirlendi. Katılımcılar supin pozisyonda, rahat ve cilt sıcaklığı da 32°C'nin üzerindeyken kayıtlamalar yapıldı. 10-30 mA şiddetinde ve 0,2 ms süreli elektriksel uyaran ipsilateral median sinire uygulanarak üst ve alt ekstremiteden eş zamanlı kayıt alındı. Habitüasyonu önlemek amacıyla uyarılar en az bir dakika aralıklarla irregüler olarak verildi. Yanıt alınamadığı takdirde uyarı şiddeti

10 mA şeklinde artırıldı ve maksimum 50 mA'lık elektriksel uyarı kullanıldı. 50 mA şiddetinde 5 uyarı verilen ve hiçbir cevap saptanmayan katılımcılar yanıtsız olarak değerlendirildi. Uyarı sonrası ilk defleksiyonun izoelektrik hattan uzaklaşmaya başladığı ana kadar geçen süre latans olarak alındı. Amplitüd ise tepeden tepeye ölçüldü. Yanıt varlığı veya yokluğu değerlendirildi. Aynı zamanda latans ve amplitüd değerleri iki grup arasında değerlendirmeye tabi tutuldu. SDY kayıtlama yöntemi şekil 6'da, sağ avuç içi ve ayak tabanından elde edilen SDY örneği şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 6. SDY kayıtlama yöntemi



Şekil 7. Sağ avuç içi ve ayak tabanından elde edilen SDY kayıt örneği

Ayakta durmaya kan basıncı cevabını değerlendirmek için katılımcılar supin pozisyonda 10 dakika dinlendikten sonra hızlıca ayağa kalkmaları, 3 dakika ayakta kalmaları ve bu süreçte sağ üst ekstremitelerini yatay düzlemde tutmaları istendi. Kan basıncı ayakta durmadan hemen önce supin pozisyonda iken ve 3 dakika aktif duruştan sonra klasik ortostatik intoleransı değerlendirmek için sağ üst ekstremiteden ölçüm yapılarak kaydedildi. Sistolik kan basıncındaki düşüş değerlendirildi. Sistolik kan basıncındaki düşüş ≤10 mmHg normal, 11-19 mmHg sınırda, ≥20 mmHg ise SSS disfonksiyonunu gösterir şekilde anormal olarak değerlendirildi (118, 119). Supin pozisyonda ve ayakta kan basıncı ölçümleri şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Supin pozisyonda ve ayakta kan basıncı ölçümleri

Sabit el kavramaya kan basıncı cevabını değerlendirmek için yarı yatar pozisyonda 5 dakikalık istirahati takiben non-dominant üst ekstremiteden kan basıncı ölçümü yapıldıktan sonra Jamar el dinamometresi kullanılarak dominant üst ekstremitede el ile maksimum istemli izometrik kontraksiyon gücü belirlenip bu değerin %30'u oranında, yarı yatar pozisyonda 5 dakikalık periyot boyunca sabit el kavrama testi gerçekleştirildi ve bu sırada birer dakika aralıkla non-dominant üst ekstremiteden kan basıncı ölçümüne devam edildi. Manevra sırasındaki en yüksek diyastolik kan basıncı değeri ile manevra öncesindeki bazal diyastolik kan basıncı değeri arasındaki fark kaydedilerek diyastolik kan basıncındaki artış değerlendirildi. Ewing ve arkadaşlarının bildirdikleri çalışmadaki değerler referans olarak alındı. Diyastolik kan basıncındaki artış ≥16 mmHg normal, 11-15 mmHg sınırda, ≤10 mmHg ise SSS disfonksiyonunu gösterir şekilde anormal olarak değerlendirildi (116). Test şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Sabit el kavramaya kan basıncı cevabı testi

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde "IBM SPSS statistics version 20" programı kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov normallik testi, histogram ve Q-Q grafikleri kullanılarak ölçümsel verilerde normal dağılıma uygunluk değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak ifade edilirken, normal dağılıma uyan veriler ortalama (standart sapma), uymayan veriler ise ortanca (çeyreklerarası aralık) olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılırken, ölçümsel değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan veriler için bağımsız gruplarda t testi, uymayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde ise veriler normal dağılıma uyuyorsa Pearson korelasyon analizi, uymuyorsa Spearman korelasyon analizi kullanıldı ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet, VKİ, öğrenim durumu ve medeni durumu benzer olarak bulunmuştur (p>0,05). Hasta grubunda ortalama yaş 34,53 (11,46) iken kontrol grubunda ise 34,10 (9,87)'dur. Her iki grupta da 17 (%56,7) erkek ve 13 (%43,3) kadın bulunmaktadır (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma katılan bireylerin demografik özellikleri

Demografik özellikler	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p değeri
Yaş, yıl, Ort (SS)	34,53 (11,46)	34,10 (9,87)	0,876*
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	13 (43,3)	13 (43,3)	
Erkek	17 (56,7)	17 (56,7)	1,000**
VKİ, kg/m^2, Ort (SS)	24,46 (5,15)	25,40 (3,74)	0,425*
Öğrenim Durumu, n (%)			
İlköğretim	3 (10)	7 (23,3)	
Lise	12 (40)	9 (30)	
Üniversite	15 (50)	14 (46,7)	0,356**
Medeni Durum, n (%)			
Evli	19 (63,3)	18 (60)	
Bekar	11 (36,7)	12 (40)	0,791**

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, *Bağımsız gruplarda t testi, **Ki-kare testi

4.2. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Hasta grubunda değerlendirilen klinik özelliklere bakıldığında; hastalık süresi ortalama 175,03 (112,37) ay şeklinde iken hastalarımızın 28'i yalnızca kolşisin, 2'si kolşisine ek olarak IL-1 inhibitörü (bir hasta anakinra, diğer hasta kanakinumab) kullanmaktaydı. Ortalama kolşisin dozu 1,55 (0,46) mg, ortalama Pras hastalık şiddet skoru 5,10 (1,56), ortalama son 1 yıldaki atak sayısı 7,30 (9,22) olarak bulunmuştur. Hastalarımızın 22 (%73,3)'sinde aynı zamanda pozitif aile öyküsü mevcuttu. Genetik analiz sonucuna ulaşılabilen 24 hastamızda en sık gözlenen mutasyon 7 (%29,2) hastamızda saptanan

M694V heterozigot mutasyonken ortalama ESH, CRP ve Sİİ skoru değerleri sırasıyla 11,43 (8,81), 3,73 (4,91) ve 543861,80 (241650,55) şeklindeydi. Hastalar atak sırasında gözlenen bulgular açısından değerlendirildiğinde; 28 (%93,3) hastada karın ağrısı, 25 (%83,3) hastada ateş, 12 (%40) hastada göğüs ağrısı, 7 (%23,3) hastada artrit, 16 (%53,3) hastada artralji, 11 (%36,7) hastada miyalji, 4 (%13,3) hastada ise erizipel benzeri eritem öyküsü mevcuttu. Ortalama FMF-YK skoru ise 28,96 (18,07) olarak bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarının klinik özellikleri

Hastalık süresi (ay) Ort (SS), min-maks	175,03 (112,37), 12-480
Kullanılan ilaçlar	
Kolşisin; n (%)	28 (93,3)
Kolşisin+IL-1 inhibitörü; n (%)	2 (6,7)
Kolşisin dozu (mg) Ort (SS), min-maks	1,55 (0,46), 1-3
Pras hastalık şiddet skoru Ort (SS), min-maks	5,10 (1,56), 3-8
Son 1 yıldaki atak sayısı Ort (SS), min-maks	7,30 (9,22), 0-36
Ailede AAA öyküsü	
Evet; n (%)	22 (73,3)
Hayır; n (%)	8 (26,7)
Genetik mutasyon varlığı	
Var; n (%)	24 (80)
Yok; n (%)	0 (0)
Bilinmiyor; n (%)	6 (20)
Genetik mutasyon tipi	
M694V Homozigot; n (%)	3 (12,5)
M694V Heterozigot; n (%)	7 (29,2)
M694V Birleşik Heterozigot; n (%)	5 (20,8)
Diğer Birleşik Heterozigot; n (%)	4 (16,7)
Diğer mutasyonlar; n (%)	5 (20,8)
ESH (mm/saat) Ort (SS), min-maks	11,43 (8,81), 2-36
CRP (mg/L) Ort (SS), min-maks	3,73 (4,91), 0,27-22
Sİİ skoru Ort (SS), min-maks	543861,80 (241650,55), 282321-1145444
Atak bulguları	
Ateş; n (%)	25 (83,3)
Karın ağrısı; n (%)	28 (93,3)
Göğüs ağrısı; n (%)	12 (40)
Artrit; n (%)	7 (23,3)
Artralji; n (%)	16 (53,3)
Miyalji; n (%)	11 (36,7)
Erizipel benzeri eritem; n (%)	4 (13,3)
FMF-YK Ort (SS), min-maks	28,96 (18,07), 0-59

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif Protein, Sİİ: Sistemik immün-inflamasyon indeksi, FMF-YK: Ailevi Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Ölçeği, mg: miligram, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, min-maks: minimum-maksimum

4.3. HADÖ, YŞÖ, JUÖ ve FIRST Sonuçları

Hasta ve kontrol grubu HADÖ anksiyete, HADÖ depresyon, YŞÖ, JUÖ ve FIRST sonuçları açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda HADÖ anksiyete puanı ortanca değeri 9 (4,75-12,25) iken kontrol grubunda ortanca değer 4 (2-8,25) olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,002). Hasta grubunda 13, kontrol grubunda ise 2 katılımcı anksiyete açısından anormal değerlere sahipti ve istatistik anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,001). Hasta grubunda HADÖ depresyon puanı ortanca değeri 7 (3-10) iken kontrol grubunda ortanca değer 3 (2-5) olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,001). Hasta grubunda 6 katılımcı depresyon açısından anormal değerlere sahipken kontrol grubunda anormal değere sahip katılımcı yoktu ve istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,010). Hasta grubunda YŞÖ puanı ortanca değeri 5,05 (3,69-6,30) iken kontrol grubunda ortanca değer 3,22 (2,30-4,13) olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,000). Hasta grubunda 20, kontrol grubunda ise 8 katılımcı yorgunluk açısından anormal değerlere sahipti ve istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,002). Hasta grubunda JUÖ puanı ortanca değeri 6,50 (2,75-11) iken kontrol grubunda ortanca değer 3,50 (1-6) olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,015). Hasta grubunda FIRST puanı ortanca değeri 1 (0-4) iken kontrol grubunda ortanca değer 0 (0-1,25) olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,026). Hasta grubunda 4 katılımcı fibromiyalji açısından anormal değerlere sahipken kontrol grubunda anormal değer yoktu ve istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,038) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun HADÖ, YŞÖ, JUÖ ve FIRST sonuçları.

Değişken	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p değeri
HADÖ-Anksiyete, Ortanca (IR)	9 (4,75-12,25)	4 (2-8,25)	**0,002***
HADÖ-Depresyon, Ortanca (IR)	7 (3-10)	3 (2-5)	**0,001***
YŞÖ, Ortanca (IR)	5,05 (3,69-6,30)	3,22 (2,30-4,13)	**0,000***
JUÖ, Ortanca (IR)	6,50 (2,75-11)	3,50 (1-6)	**0,015***
FIRST, Ortanca (IR)	1 (0-4)	0 (0-1,25)	**0,026***
HADÖ, n (%)			
Anksiyete olan	13 (43,3)	2 (10)	
Anksiyete olmayan	17 (56,7)	28 (90)	**0,001****
HADÖ, n (%)			
Depresyon olan	6 (20)	0 (0)	
Depresyon olmayan	24 (80)	30 (100)	**0,010****
YŞÖ, n (%)			
Yorgunluk olan	20 (66,7)	8 (26,6)	
Yorgunluk olmayan	10 (33,3)	22 (73,4)	**0,002****
FIRST, n (%)			
Fibromiyalji olan	4 (13,3)	0 (0)	
Fibromiyalji olmayan	26 (86,7)	30 (100)	**0,038****

IR: Çeyrekler arası aralık, HADÖ: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, JUÖ: Jenkins Uyku Ölçeği, FIRST: Fibromiyalji Hızlı Tarama Aracı, *Mann-Whitney U testi, **Ki-kare testi, Koyu ifadeler: p<0,05

4.4. COMPASS-31 Testi Sonuçları

Hasta grubunda toplam COMPASS-31 skoru ortanca değeri 15,09 (9,81-31,01) iken kontrol grubunda 5,12 (1,78-12,72) olarak tespit edildi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,001). Hasta grubunda hastalığa ve kolşisin etkisine bağlı olarak gastrointestinal bulgular daha sık görülebileceğinden ötürü gastrointestinal sistem skoru dışı toplam COMPASS-31 skoru da hesaplandı. Hasta grubunda gastrointestinal sistem dışı toplam COMPASS-31 skoru ortanca değeri 10,45 (2,08-24,87) iken kontrol grubunda 1,33 (0-10,50) olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı farklılık gözlendi (p=0,008). COMPASS-31 testinin 6 otonomik alt alanı açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; hasta grubunda ortostatik intolerans skoru ortanca değeri 0 (0-16) iken kontrol grubunda da ortanca değer 0 (0-9) olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,138). Hasta

grubunda vazomotor sistem skoru ortanca değeri 0 (0-1,66) iken kontrol grubunda da ortanca değer 0 (0-0) olarak saptandı ve anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,070). Hasta grubunda sekretomotor sistem skoru ortanca değeri 4,28 (0-6,42) iken kontrol grubunda ortanca değer 0 (0-0) olarak saptandı ve anlamlı farklılık gözlendi (p=0,000). Hasta grubunda gastrointestinal sistem skoru ortanca değeri 6,78 (2,67-9,36) iken kontrol grubunda ortanca değer 1,78 (0-4,46) olarak saptandı ve anlamlı farklılık gözlendi (p=0,000). Hasta grubunda mesane işlevleri skoru ortanca değeri 0 (0-2,22) iken kontrol grubunda da ortanca değer 0 (0-0) olarak saptandı ve anlamlı farklılık gözlendi (p=0,003). Hasta grubunda pupillomotor değişiklikler skoru ortanca değeri 1,66 (0-2,41) iken kontrol grubunda ortanca değer 0,66 (0-1,33) olarak saptandı ve anlamlı farklılık gözlendi (p=0,029) (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun COMPASS-31 testi sonuçları

COMPASS-31 testi	Hasta (n=30) Ortanca (IR)	Kontrol (n=30) Ortanca (IR)	p değeri
Toplam	15,09 (9,81-31,01)	5,12 (1,78-12,72)	**0,001***
Toplam-GİS	10,45 (2,08-24,87)	1,33 (0-10,50)	**0,008***
Ortostatik intolerans	0 (0-16)	0 (0-9)	0,138*
Vazomotor	0 (0-1,66)	0 (0-0)	0,070*
Sekretomotor	4,28 (0-6,42)	0 (0-0)	**0,000***
GİS	6,78 (2,67-9,36)	1,78 (0-4,46)	**0,000***
Mesane	0 (0-2,22)	0 (0-0)	**0,003***
Pupillomotor	1,66 (0-2,41)	0,66 (0-1,33)	**0,029***

COMPASS-31: Kompozit otonom semptom skoru-31, GİS: Gastrointestinal sistem, IR: Çeyrekler arası aralık, *Mann-Whitney U testi, Koyu ifadeler: p<0,05

4.5. Parasempatik Sinir Sistemini Değerlendiren Testlerin Sonuçları

Parasempatik sinir sistemi testleri açısından hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde; hasta grubunda normal solunum ile RRİD ortalaması %17,29 (5,36) iken kontrol grubunun ortalaması %21,27 (6,88) olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,015). Hasta grubunda derin solunum ile RRİD ortalaması %34,64 (8,60) iken kontrol grubunun ortalaması %36,80 (11,65) olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,416). Hasta

grubunda derin solunum-normal solunum farkı ortalaması 17,35 (8,23) iken kontrol grubunun ortalaması 15,53 (10,62) olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,462). Hasta grubunda derin solunum/normal solunum oranı ortalaması 2,12 (0,69) iken kontrol grubunun ortalaması 1,79 (0,64) olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,060). Hasta grubunda 30:15 oranı ortalaması 1,20 (0,09) iken kontrol grubunun ortalaması 1,23 (0,10) olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,333). 30:15 oranında normal, sınırda ve patolojik değerlerin dağılımı açısından iki grup değerlendirildiğinde; her iki grupta da birer katılımcıda sınırda değerler mevcutken patolojik bir değer yoktu ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunda PSS'yi değerlendiren testlerin sonuçları

PSS testleri	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p değeri
NS ile RRİD (%), Ort (SS)	17,29 (5,36)	21,27 (6,88)	**0,015***
DS ile RRİD (%), Ort (SS)	34,64 (8,60)	36,80 (11,65)	0,416*
DS-NS, Ort (SS)	17,35 (8,23)	15,53 (10,62)	0,462*
DS/NS, Ort (SS)	2,12 (0,69)	1,79 (0,64)	0,060*
30:15 oranı, Ort (SS)	1,20 (0,09)	1,23 (0,10)	0,333*
30:15 oranı, n (%)			
Normal	29 (96,7)	29 (96,7)	
Sınırda	1 (3,3)	1 (3,3)	
Patolojik	0 (0)	0 (0)	1,000**

PSS: Parasempatik sinir sistemi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, NS: Normal solunum, DS: Derin solunum, RRİD: R-R interval değişkenliği, *Bağımsız gruplarda t testi, **Ki-kare testi, Koyu ifade: p<0,05

4.6. Sempatik Sinir Sistemini Değerlendiren Testlerin Sonuçları

Hasta ve kontrol grubundaki tüm katılımcılardan 4 ekstremitede SDY elde edilebildi. SDY latans ve amplitüd değerleri açısından hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde; hasta grubunda sağ avuç içi SDY latans değeri ortalaması 1588,53 (112,45) ms iken kontrol grubunda ortalama değer 1545,16 (115,86) ms olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,147). Hasta grubunda sol avuç içi SDY latans değeri ortalaması 1561,13 (81,84) ms iken kontrol grubunda ortalama değer 1547,20 (110,98) ms olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,582). Hasta grubunda sağ ayak tabanı SDY latans ortanca değeri

1969,50 (1915,75-2061,50) ms iken kontrol grubunda ortanca değer 2076 (1894,25-2174,50) ms olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,065). Hasta grubunda sol ayak tabanı SDY latans değeri ortalaması 1996,83 (125,85) ms iken kontrol grubunda ortalama değer 2054,60 (152,52) ms olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,115). Hasta grubunda sağ avuç içi SDY amplitüdü ortanca değeri 1,63 (0,89-2,60) mV iken kontrol grubunda ortanca değer 1,74 (1,02-3,55) mV olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,308). Hasta grubunda sol avuç içi SDY amplitüdü ortanca değeri 1,93 (1,11-3,20) mV iken kontrol grubunda ortanca değer 1,59 (1,14-3,52) mV olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,900). Hasta grubunda sağ ayak tabanı SDY amplitüd değeri ortalaması 0,87 (0,47) mV iken kontrol grubunun ortalaması 0,89 (0,59) mV olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,926). Hasta grubunda sol ayak tabanı SDY amplitüd değeri ortalaması 0,73 (0,54) mV iken kontrol grubunun ortalaması 0,82 (0,42) mV olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,475) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun SDY testi sonuçları

SDY	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p değeri
Sağ avuç içi latans (ms) Ort (SS)	1588,53 (112,45)	1545,16 (115,86)	0,147*
Sol avuç içi latans (ms) Ort (SS)	1561,13 (81,84)	1547,20 (110,98)	0,582*
Sağ ayak tabanı latans (ms) Ortanca (IR)	1969,50 (1915,75-2061,50)	2076,00 (1894,25-2174,50)	0,065**
Sol ayak tabanı latans (ms) Ort (SS)	1996,83 (125,85)	2054,60 (152,52)	0,115*
Sağ avuç içi amplitüd (mV) Ortanca (IR)	1,63 (0,89-2,60)	1,74 (1,02-3,55)	0,308**
Sol avuç içi amplitüd (mV) Ortanca (IR)	1,93 (1,11-3,20)	1,59 (1,14-3,52)	0,900**
Sağ ayak tabanı amplitüd (mV) Ort (SS)	0,87 (0,47)	0,89 (0,59)	0,926*
Sol ayak tabanı amplitüd (mV) Ort (SS)	0,73 (0,54)	0,82 (0,42)	0,475*

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, IR: Çeyrekler arası aralık, SDY: Sempatik deri yanıtı, *Bağımsız gruplarda t testi, **Mann-Whitney U testi

Ayakta durmaya ve sabit el kavramaya kan basıncı cevapları açısından hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde; hasta grubunda ayakta durmaya kan basıncı cevabında sistolik kan basıncı düşüşü ortanca değeri 5 (8-3,75) mmHg iken kontrol grubunda ortanca değer 4 (6-2,75) mmHg olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,090). Hasta grubunda sabit el kavramaya kan basıncı cevabında diyastolik kan basıncı artışı ortalama değeri 15,53 (3,52) mmHg iken kontrol grubunun ortalaması 16 (3,11) mmHg olarak tespit edildi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,589). Ayakta durmaya kan basıncı cevabında normal, sınırda ve patolojik değerlerin dağılımı açısından iki grup değerlendirildiğinde; hasta grubunda 3, kontrol grubunda ise 2 katılımcıda sınırda değerler mevcutken her 2 grupta da patolojik değer tespit edilmedi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,640). Sabit el kavramaya kan basıncı cevabında normal, sınırda ve patolojik değerlerin dağılımı açısından iki grup değerlendirildiğinde; hasta grubunda 11 katılımcıda sınırda, 2 katılımcıda patolojik değerler mevcutken, kontrol grubunda 12 katılımcıda sınırda değerler mevcut olup patolojik yanıt gözlenmedi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,355) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun ayakta durmaya ve sabit el kavramaya kan basıncı cevabı testlerinin sonuçlarıs

Değişken	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p değeri
Ayakta durmaya kan basıncı cevabı (SKB düşüşü), mmHg, Ortanca (IR)	5 (8-3,75)	4 (6-2,75)	0,090**
Sabit el kavramaya kan basıncı cevabı (DKB artışı), mmHg, Ort (SS)	15,53 (3,52)	16 (3,11)	0,589*
Ayakta durmaya kan basıncı cevabı, n (%)			
Normal	27 (90)	28 (93,3)	
Sınırda	3 (10)	2 (6,7)	
Patolojik	0 (0)	0 (0)	0,640***
Sabit el kavramaya kan basıncı cevabı, n (%)			
Normal	17 (56,7)	18 (60)	
Sınırda	11 (36,6)	12 (40)	
Patolojik	2 (6,7)	0 (0)	0,355***

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, IR: Çeyrekler arası aralık, DKB: Diyastolik kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, *Bağımsız gruplarda t testi, **Mann-Whitney U testi, ***Ki-kare testi

Hasta grubunda SDY latans değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı korelasyon saptanmazken, kontrol grubunda ise sağ avuç içi ile sağ ayak tabanı latans

değerleri arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde (r=0,368, p=0,045), sağ avuç içi ile sol avuç içi latans değerleri arasında orta düzeyde ve pozitif yönde (r=0,433, p=0,017), sağ ayak tabanı ile sol ayak tabanı latans değerleri arasında orta düzeyde ve pozitif yönde (r=0,598, p<0,001), sol avuç içi ile sağ ayak tabanı latans değerleri arasında orta düzeyde ve pozitif yönde (r=0,418, p=0,021) anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 14 ve 15).

Tablo 14. Hasta grubunda SDY latans değerleri arasındaki ilişki

SDY (n=30)		Sağ avuç içi latans	Sol avuç içi latans	Sağ ayak tabanı latans	Sol ayak tabanı latans
Sağ avuç içi latans	r		0,293	0,321	0,022
	p		0,116	0,081	0,908
Sol avuç içi latans	r	0,293		0,253	0,217
	p	0,116		0,177	0,250
Sağ ayak tabanı latans	r	0,321	0,253		0,220
	p	0,081	0,177		0,242
Sol ayak tabanı latans	r	0,022	0,217	0,220	
	p	0,908	0,250	0,242	

SDY: Sempatik deri yanıtı, r: korelasyon katsayısı

Tablo 15. Kontrol grubunda SDY latans değerleri arasındaki ilişki

SDY (n=30)		Sağ avuç içi latans	Sol avuç içi latans	Sağ ayak tabanı latans	Sol ayak tabanı latans
Sağ avuç içi latans	r		**0,433**	**0,368**	0,355
	p		**0,017**	**0,045**	0,054
Sol avuç içi latans	r	**0,433**		**0,418**	0,352
	p	**0,017**		**0,021**	0,056
Sağ ayak tabanı latans	r	**0,368**	**0,418**		**0,598**
	p	**0,045**	**0,021**		**0,000**
Sol ayak tabanı latans	r	0,355	0,352	**0,598**	
	p	0,054	0,056	**0,000**	

SDY: Sempatik deri yanıtı, r: korelasyon katsayısı, Koyu ifadeler: Korelasyon analizine göre anlamlı ilişki saptanan parametreler

4.7. Hasta Grubunda COMPASS-31 ve OSS Testleri ile Demografik Parametreler Arasındaki İlişki

Hasta grubunda COMPASS-31 testi toplam ve alt alan puanları ile demografik parametreler (yaş, VKİ) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; yalnızca yaş ile COMPASS-31 testinin sekretomotor sistem, mesane işlevleri ve pupillomotor değişiklikler alt alanları arasında sırasıyla zayıf-orta düzeyde (r=0,397, p=0,030), zayıf-orta düzeyde (r=0,391, p=0,033) ve orta düzeyde (r=0,437, p=0,016) pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmış olup diğer parametreler arasında ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta grubunda COMPASS-31 ile demografik parametreler arasındaki ilişki

COMPASS-31 testi		Yaş (n=30)	VKİ (n=30)
Toplam	r	0,322	-0,057
	p	0,083	0,767
Ortostatik	r	0,349	-0,028
	p	0,059	0,885
Vazomotor	r	0,193	0,053
	p	0,306	0,782
Sekretomotor	r	**0,397**	0,162
	p	**0,030**	0,392
GİS	r	0,023	-0,150
	p	0,902	0,429
Mesane	r	**0,391**	0,225
	p	**0,033**	0,231
Pupillomotor	r	**0,437**	0,057
	p	**0,016**	0,763

COMPASS-31: Kompozit otonom semptom skoru-31, VKİ: Vücut kitle indeksi, GİS: Gastrointestinal sistem, r: korelasyon katsayısı, Koyu ifade: Spearman korelasyon analizine göre anlamlı ilişki saptanan parametreler

Hasta grubunda PSS'yi değerlendiren testler ile demografik parametreler (yaş, VKİ) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 17). Kontrol grubunda ise yaş ile normal solunum ile RRİD (r=-0,550, p=0,002), derin solunum ile RRİD (r=-0,400, p=0,028) ve 30:15 oranı (r=-0,423, p=0,020) testleri arasında orta düzeyde ve negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Tablo 17. Hasta grubunda PSS testleri ile demografik parametreler arasındaki ilişki

PSS testleri		Yaş (n=30)	VKİ (n=30)
NS ile RRİD	r	-0,281	-0,162
	p	0,132	0,392
DS ile RRİD	r	-0,244	-0,172
	p	0,195	0,365
DS-NS	r	-0,071	-0,074
	p	0,707	0,699
DS/NS	r	0,052	-0,019
	p	0,786	0,922
30:15 oranı	r	-0,124	-0,035
	p	0,513	0,856

PSS: Parasempatik sinir sistemi, NS: Normal solunum, DS: Derin solunum, RRİD: R-R interval değişkenliği, VKİ: Vücut kitle indeksi, r: Korelasyon katsayısı

Hasta grubunda SSS testleri ile demografik parametreler (yaş, VKİ) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta grubunda SSS testleri ile demografik parametreler arasındaki ilişki

SSS testleri		Yaş (n=30)	VKİ (n=30)
Sağ avuç içi SDY latans	r	-0,121	-0,043
	p	0,526	0,822
Sağ avuç içi SDY amplitüd	r	0,000	-0,111
	p	1,000	0,558
Sol avuç içi SDY latans	r	-0,294	-0,332
	p	0,115	0,073
Sol avuç içi SDY amplitüd	r	-0,053	0,073
	p	0,780	0,700
Sağ ayak tabanı SDY latans	r	-0,341	-0,222
	p	0,065	0,237
Sağ ayak tabanı SDY amplitüd	r	0,101	-0,052
	p	0,597	0,783
Sol ayak tabanı SDY latans	r	-0,086	-0,159
	p	0,651	0,403
Sol ayak tabanı SDY amplitüd	r	-0,149	-0,066
	p	0,431	0,730
Ayakta durmaya kan basıncı cevabı	R	0,064	0,224
	p	0,737	0,234
Sabit el kavramaya kan basıncı cevabı	r	0,055	0,005
	p	0,773	0,978

SSS: Sempatik sinir sistemi, SDY: Sempatik deri yanıtı, VKİ: Vücut kitle indeksi, r: Korelasyon katsayısı

4.8. Hasta Grubunda COMPASS-31 ve OSS Testleri ile Hastalık Spesifik Parametreler Arasındaki İlişki

Hasta grubunda COMPASS-31 toplam puanı ve alt alan puanları ile hastalık spesifik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; COMPASS-31 toplam puanı ile FMF-YK arasında orta düzeyde ve pozitif yönde (r=0,568, p=0,001), ortostatik intolerans alt alanı ile Sİİ arasında zayıf düzeyde ve negatif yönde (r= -0,368, p=0,035), ortostatik intolerans alt alanı ile FMF-YK arasında orta düzeyde ve pozitif yönde (r=0,437, p=0,016), vazomotor sistem alt alanı ile FMF-YK arasında orta düzeyde ve pozitif yönde (r=0,451, p=0,012), sekretomotor sistem alt alanı ile FMF-YK arasında orta düzeyde ve pozitif yönde (r=0,600, p=0,000), gastrointestinal sistem alt alanı ile Pras hastalık şiddet skoru arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde (r=0,373, p=0,042), gastrointestinal sistem alt alanı ile ESH arasında orta düzeyde ve pozitif yönde (r=0,444, p= 0,014), gastrointestinal sistem alt alanı ile CRP arasında zayıf-orta düzeyde ve pozitif yönde (r=0,398, p=0,030) ve gastrointestinel sistem alt alanı ile FMF-YK (r=0,363, p=0,048) arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde, mesane işlevleri alt alanı ile FMF-YK arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde (r=0,367, p=0,046), pupillomotor değişiklikler alt alanı ile FMF-YK arasında orta düzeyde ve pozitif yönde (r=0,432, p=0,017) anlamlı korelasyon saptanmış olup diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta grubunda COMPASS-31 ile hastalık spesifik parametreler arasındaki ilişki

COMPASS-31 testi (n=30)		Hastalık Süresi	Kolşisin dozu	Atak sayısı*	Pras skoru	ESH	CRP	Sİİ	FMF-YK
Toplam	r	0,074	0,065	0,122	0,129	0,160	-0,047	-0,111	**0,568**
	p	0,697	0,731	0,520	0,497	0,397	0,805	0,561	**0,001**
Ortostatik	r	-0,160	0,030	0,056	0,000	-0,010	-0,239	**-0,386**	**0,437**
	p	0,398	0,876	0,767	0,999	0,958	0,204	**0,035**	**0,016**
Vazomotor	r	0,010	0,018	0,136	0,015	0,229	0,065	0,213	**0,451**
	p	0,959	0,925	0,475	0,939	0,224	0,732	0,258	**0,012**
Sekretomotor	r	0,069	-0,083	-0,003	0,057	-0,018	-0,075	-0,038	**0,600**
	p	0,717	0,664	0,988	0,765	0,925	0,695	0,843	**0,000**
GİS	r	0,240	0,344	0,327	**0,373**	**0,444**	**0,398**	0,254	**0,363**
	p	0,202	0,063	0,078	**0,042**	**0,014**	**0,030**	0,175	**0,048**
Mesane	r	-0,115	-0,037	0,280	0,059	0,320	0,083	0,014	**0,367**
	p	0,545	0,844	0,134	0,756	0,084	0,663	0,940	**0,046**
Pupillomotor	r	0,046	-0,083	0,107	0,041	0,227	-0,065	-0,278	**0,432**
	p	0,811	0,664	0,572	0,830	0,227	0,733	0,136	**0,017**

COMPASS-31: Kompozit otonom semptom skoru-31, GİS: Gastrointestinal sistem, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif protein, Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeksi, FMF-YK: Ailevi Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Ölçeği, r: Korelasyon katsayısı, *Son 1 yıldaki atak sayısı, Koyu ifade: Spearman korelasyon analizine göre anlamlı ilişki saptanan parametreler

Hasta grubunda PSS'yi değerlendiren testler ile hastalık spesifik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; normal solunum ile RRİD ve CRP arasında zayıf düzeyde ve negatif yönde (r=-0,378, p=0,040) anlamlı korelasyon saptanmış olup değerlendirilen diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta grubunda PSS testleri ile hastalık spesifik parametreler arasındaki ilişki

PSS testleri (n=30)		Hastalık süresi	Pras skoru	FMF-YK	Kolşisin dozu	Atak sayısı*	ESH	CRP	Sİİ
NS ile RRİD	r	-0,223	0,020	-0,041	-0,033	-0,103	-0,352	**-0,378**	0,043
	p	0,235	0,916	0,829	0,861	0,587	0,057	**0,040**	0,822
DS ile RRİD	r	0,129	0,236	-0,107	0,071	0,012	0,079	-0,126	0,246
	p	0,495	0,209	0,573	0,708	0,948	0,677	0,508	0,190
DS-NS	r	0,281	0,234	-0,085	0,020	0,021	0,180	-0,053	0,149
	p	0,133	0,214	0,655	0,917	0,912	0,342	0,782	0,431
DS/NS	r	0,354	0,207	0,028	0,032	0,041	0,237	0,091	0,041
	p	0,055	0,273	0,884	0,865	0,831	0,206	0,633	0,831
30:15 oranı	r	0,140	0,224	-0,270	-0,033	-0,022	-0,018	-0,318	-0,100
	p	0,461	0,235	0,149	0,861	0,908	0,925	0,087	0,600

PSS: Parasempatik sinir sistemi, NS: Normal solunum, DS: Derin solunum, RRİD: R-R interval değişkenliği, FMF-YK: Ailevi Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Ölçeği, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif Protein, Sİİ: Sistemik immün-inflamasyon indeksi, r: Korelasyon katsayısı, *Son 1 yıldaki atak sayısı, Koyu ifade: Korelasyon analizine göre anlamlı ilişki saptanan parametreler

Hasta grubunda SSS testleri ile hastalık spesifik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; sol ayak tabanı SDY latans değeri ile son 1 yıldaki atak sayısı (r= -0,449, p=0,013) ve CRP (r= -0,398, p=0,030) arasında orta düzeyde ve negatif yönde, sabit el kavramaya kan basıncı cevabı ile CRP arasında orta düzeyde ve negatif yönde (r= -0,405, p=0,026) anlamlı korelasyon saptanmış olup değerlendirilen diğer parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta grubunda SSS testleri ile hastalık spesifik parametreler arasındaki ilişki

SSS testleri (n=30)		Hastalık süresi	Pras skoru	FMF-YK	Kolşisin dozu	Atak sayısı*	ESH	CRP	Sİİ
Sağ avuç içi SDY latans	r	-0,283	-0,335	0,035	-0,210	-0,219	-0,143	-0,193	0,067
	p	0,130	0,070	0,854	0,264	0,245	0,451	0,308	0,724
Sağ avuç içi SDY amplitüd	r	0,131	-0,015	0,242	0,134	-0,066	-0,069	-0,149	-0,164
	p	0,491	0,937	0,198	0,481	0,729	0,718	0,431	0,385
Sol avuç içi SDY latans	r	-0,183	-0,122	-0,060	0,055	-0,163	-0,024	-0,163	0,029
	p	0,333	0,521	0,751	0,774	0,389	0,901	0,389	0,880
Sol avuç içi SDY amplitüd	r	0,182	0,052	-0,156	0,000	-0,083	-0,094	-0,141	0,009
	p	0,336	0,785	0,409	0,999	0,662	0,623	0,458	0,962
Sağ ayak tabanı SDY latans	r	0,170	0,118	0,034	0,127	-0,175	-0,131	-0,153	0,271
	p	0,370	0,534	0,859	0,505	0,354	0,489	0,419	0,148
Sağ ayak tabanı SDY amplitüd	r	-0,028	-0,062	0,197	0,065	-0,213	-0,069	-0,163	-0,170
	p	0,883	0,744	0,297	0,733	0,258	0,717	0,390	0,368
Sol ayak tabanı SDY latans	r	-0,081	-0,339	-0,281	-0,222	**-0,449**	-0,216	**-0,398**	-0,224
	p	0,671	0,067	0,132	0,237	**0,013**	0,251	**0,030**	0,234
Sol ayak tabanı SDY amplitüd	r	-0,038	0,211	-0,313	-0,001	-0,183	-0,098	-0,346	-0,194
	p	0,843	0,263	0,092	0,994	0,332	0,605	0,061	0,304
Ayakta durmaya kan basıncı cevabı	r	0,040	0,032	-0,347	-0,073	-0,073	0,036	-0,207	0,074
	p	0,832	0,866	0,060	0,703	0,701	0,851	0,272	0,699
Sabit el kavrama ya kan basıncı cevabı	r	0,086	-0,098	-0,032	-0,116	-0,011	-0,100	**-0,405**	-0,144
	p	0,653	0,607	0,866	0,540	0,952	0,597	**0,026**	0,448

SSS: Sempatik sinir sistemi, SDY: Sempatik deri yanıtı, FMF-YK: Ailevi Akdeniz Ateşi Yaşam Kalitesi Ölçeği, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif Protein, Sİİ: Sistemik immün-inflamasyon indeksi, r: Korelasyon katsayısı, *Son 1 yıldaki atak sayısı, Koyu ifade: Korelasyon analizine göre anlamlı ilişki saptanan parametreler

4.9. Hasta Grubunda COMPASS-31 ve OSS Testleri ile HADÖ, YŞÖ, JUÖ ve FIRST Arasındaki İlişki

Hasta grubunda COMPASS-31 toplam ve alt alan puanları ile HADÖ, YŞÖ, JUÖ ve FIRST arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; COMPASS-31 toplam puanı ile HADÖ anksiyete (r=0,550, p=0,002), HADÖ depresyon (r=0,633, p=0,000), YŞÖ (r=0,600,

p=0,000), FIRST (r=0,598, p=0,000) arasında orta düzeyde ve pozitif yönde, JUÖ ile güçlü düzeyde ve pozitif yönde (r=0,705, p=0,000), ortostatik intolerans alt alanı ile HADÖ anksiyete (r=0,416, p=0,022), HADÖ depresyon (r=0,415, p=0,022), JUÖ (r=0,556, p=0,001) ve FIRST (r=0,570, p=0,001) arasında orta düzeyde ve pozitif yönde, vazomotor sistem alt alanı ile HADÖ anksiyete arasında zayıf düzeyde (r=0,376, p=0,040), JUÖ ile orta düzeyde ve pozitif yönde (r=0,402, p=0,028), sekretomotor sistem alt alanı ile HADÖ anksiyete (r=0,539, p=0,002), HADÖ depresyon (r=0,561,p=0,001), YŞÖ (r=0,530, p=0,003) ve JUÖ (r=0,556, p=0,001) arasında orta düzeyde ve pozitif yönde, gastrointestinal sistem alt alanı ile HADÖ anksiyete (r=0,498, p=0,005), HADÖ depresyon (r=0,661, p=0,000), YŞÖ (r=0,668, p=0,000), JUÖ (r=0,601, p=0,000) ve FIRST (r=0,514, p=0,004) arasında orta düzeyde ve pozitif yönde, mesane işlevleri alt alanı ile HADÖ anksiyete (r=0,392, p=0,032), YŞÖ (r=0,424, p=0,019), JUÖ (r=0,436, p=0,016) ve FIRST (r=0,439, p=0,015) arasında orta düzeyde ve pozitif yönde, pupillomotor değişiklikler alt alanı ile HADÖ anksiyete (r=0,630, p=0,000), HADÖ depresyon (r=0,543, p=0,002), YŞÖ (r=0,456, p=0,011), JUÖ (r=0,631, p=0,000) arasında orta düzeyde, FIRST ile orta-güçlü düzeyde ve pozitif yönde (r=0,699, p=0,000) anlamlı korelasyon saptanmıştır (Tablo 22).

Tablo 22. Hasta grubunda COMPASS-31 ile HADÖ, YŞÖ, JUÖ ve FIRST arasındaki ilişki

COMPASS-31 testi (n=30)		HADÖ anksiyete	HADÖ depresyon	YŞÖ	JUÖ	FIRST
Toplam	r	**0,550**	**0,633**	**0,600**	**0,705**	**0,598**
	p	**0,002**	**0,000**	**0,000**	**0,000**	**0,000**
Ortostatik	r	**0,416**	**0,415**	0,343	**0,556**	**0,570**
	p	**0,022**	**0,022**	0,063	**0,001**	**0,001**
Vazomotor	r	**0,376**	0,349	0,359	**0,402**	0,341
	p	**0,040**	0,059	0,051	**0,028**	0,065
Sekretomotor	r	**0,539**	**0,561**	**0,530**	**0,556**	0,335
	p	**0,002**	**0,001**	**0,003**	**0,001**	0,070
GİS	r	**0,498**	**0,661**	**0,668**	**0,601**	**0,514**
	p	**0,005**	**0,000**	**0,000**	**0,000**	**0,004**
Mesane	r	**0,392**	0,312	**0,424**	**0,436**	**0,439**
	p	**0,032**	0,094	**0,019**	**0,016**	**0,015**
Pupillomotor	r	**0,630**	**0,543**	**0,456**	**0,631**	**0,699**
	p	**0,000**	**0,002**	**0,011**	**0,000**	**0,000**

COMPASS-31: Kompozit otonom semptom skoru-31, HADÖ: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, JUÖ: Jenkins Uyku Ölçeği, FIRST: Fibromiyalji Hızlı Tarama Aracı, GİS: Gastrointestinal sistem, r: Korelasyon katsayısı, Koyu ifade: Korelasyon analizine göre anlamlı ilişki saptanan parametreler

Hasta grubunda PSS testleri ile HADÖ, JUÖ, YŞÖ ve FIRST arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 23).

Tablo 23. Hasta grubunda PSS testleri ile HADÖ, JUÖ, YŞÖ ve FIRST arasındaki ilişki

PSS testleri (n=30)		HADÖ anksiyete	HADÖ depresyon	JUÖ	YŞÖ	FIRST
NS ile RRİD	r	-0,103	-0,097	-0,202	-0,102	-0,244
	p	0,590	0,609	0,284	0,591	0,193
DS ile RRİD	r	-0,315	-0,272	-0,253	-0,079	-0,288
	p	0,090	0,145	0,177	0,678	0,123
DS-NS	r	-0,263	-0,221	-0,133	-0,125	-0,183
	p	0,161	0,240	0,483	0,511	0,332
DS/NS	r	-0,138	-0,071	0,031	-0,103	-0,086
	p	0,468	0,709	0,873	0,587	0,651
30:15 oranı	r	-0,346	-0,332	-0,298	-0,195	-0,064
	p	0,061	0,073	0,109	0,302	0,736

PSS: Parasempatik sinir sistemi, NS: Normal solunum, DS: Derin solunum, RRİD: R-R interval değişkenliği, HADÖ: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, JUÖ: Jenkins Uyku Ölçeği, FIRST: Fibromiyalji hızlı tarama aracı, r: Korelasyon katsayısı

Hasta grubunda SSS testleri ile HADÖ, JUÖ, YŞÖ ve FIRST arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; Sağ avuç içi SDY latans değeri ile HADÖ depresyon arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde (r=,366, p=0,047), sol avuç içi amplitüd değeri ile HADÖ anksiyete (r= -,422, p=0,020) ve HADÖ depresyon (r= -,480, p=0,007) arasında orta düzeyde ve negatif yönde, sol ayak tabanı latans değeri ile YŞÖ arasında orta düzeyde ve negatif yönde (r= -496, p=0,005), sol ayak tabanı amplitüd değeri ile HADÖ depresyon puanı arasında orta düzeyde ve negatif yönde (r=-,438, p=0,016), ayakta durmaya kan basıncı cevabı ile JUÖ arasında zayıf-orta düzeyde ve negatif yönde (r= -391, p=0,033) anlamlı korelasyon saptanmış olup değerlendirilen diğer parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 24).

Tablo 24. Hasta grubunda SSS testleri ile HADÖ, JUÖ, YŞÖ ve FIRST arasındaki ilişki

SSS testleri (n=30)		HADÖ anksiyete	HADÖ depresyon	JUÖ	YŞÖ	FIRST
Sağ avuç içi SDY	r	0,356	**0,366**	0,145	0,061	-0,029
latans	p	0,053	**0,047**	0,445	0,748	0,878
Sağ avuç içi SDY	r	0,184	0,139	0,302	0,083	0,218
amplitüd	p	0,332	0,465	0,105	0,661	0,248
Sol avuç içi SDY	r	0,193	0,146	0,238	0,041	0,267
latans	p	0,308	0,440	0,206	0,830	0,154
Sol avuç içi SDY	r	**-0,422**	**-0,480**	-0,181	-0,224	-0,213
amplitüd	p	**0,020**	**0,007**	0,339	0,234	0,259
Sağ ayak tabanı	r	-0,047	0,214	-0,007	-0,285	0,009
SDY latans	p	0,803	0,257	0,970	0,126	0,961
Sağ ayak tabanı	r	0,118	0,148	0,280	0,102	0,179
SDY amplitüd	p	0,533	0,436	0,135	0,591	0,344
Sol ayak tabanı	r	-0,261	-0,184	-0,033	**-0,496**	-0,231
SDY latans	p	0,163	0,331	0,862	**0,005**	0,220
Sol ayak tabanı	r	-0,275	**-0,438**	-0,225	-0,159	-0,193
SDY amplitüd	p	0,141	**0,016**	0,232	0,401	0,306
Ayakta durmaya	r	-0,278	-0,318	**-0,391**	-0,190	-0,121
kan basıncı cevabı	p	0,137	0,087	**0,033**	0,315	0,525
Sabit el kavramaya	r	-0,140	-0,126	-0,006	-0,119	-0,014
kan basıncı cevabı	p	0,459	0,508	0,974	0,530	0,943

SSS: Sempatik sinir sistemi, SDY: Sempatik deri yanıtı, HADÖ: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, JUÖ: Jenkins Uyku Ölçeği, YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, FIRST: Fibromiyalji hızlı tarama aracı, r: Korelasyon katsayısı, Koyu ifade: Korelasyon analizine göre anlamlı ilişki saptanan parametreler

5. TARTIŞMA

Daha önce yapılan çalışmalarda romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün ve kronik inflamatuar hastalıklarda OSS tutulumu olabileceği gösterilmiş olup azalmış olan kalp hızı değişkenliğinin kardiyak otonomik disfonksiyonun majör bir özelliği olduğu belirlenmiştir ve bu durum kardiyovasküler mortalite açısından da izole bir risk faktörüdür (6-9). Çalışmamızda otoinflamatuar bir hastalık olan AAA tanısına sahip hastalar ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslanarak otonom disfonksiyon semptom ve bulguları yönünden farklılık olup olmadığı, bu semptom ve bulguları ile demografik, klinik ve fonksiyonel parametreler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Aynı zamanda bu hasta grubunda daha önce OSS işlevleri elektrofizyolojik yöntemlerle değerlendirilmediği için EMG ile PSS ve SSS değerlendirmesi yapılmıştır.

Elektromiyografi hızlı, kolay ve non-invaziv bir şekilde OSS'yi değerlendirme imkanı sunan ve daha önce çeşitli romatolojik hastalıklarda çalışılmış bir yöntemdir. OSS'nin hem parasempatik hem de sempatik bölümleri EMG ile değerlendirilebilir. EMG ile değerlendirilebilen RRİD ve 30:15 oranı kardiyak vagal innervasyonu, SDY ise periferik sempatik sudomotor lifleri kapsamlı bir şekilde değerlendirme imkanı sunmaktadır. COMPASS-31 testi ise hastanın bildirdiği subjektif otonomik disfonksiyon semptomlarını değerlendiren bir otonom semptom sorgulama formu olup EMG ile elde edilen objektif bulgularla daha detaylı OSS değerlendirme imkanı olmaktadır. İki yöntemin birlikte kullanılmasıyla OSS disfonksiyonu bütün yönleriyle değerlendirilebilir.

Çalışmamızda COMPASS-31 testinin toplam puanı, gastrointestinal sistem dışı toplam puan, sekretomotor sistem, gastrointestinal sistem, mesane işlevleri ve pupillomotor değişiklikler alt alanlarında hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek skorlar gözlenmiştir. Literatürde AAA tanılı hastalarda otonom semptom sorgulamasının yapıldığı ve COMPASS-31 testinin kullanıldığı tek çalışma olan Moog ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 hasta ve 25 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş, çalışmamızla benzer şekilde AAA tanılı hastalarda COMPASS-31 testinin toplam puanı, gastrointestinal sistem dışı toplam puan, sekretomotor sistem ile gastrointestinal sistem alt alan puanları kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda otonom disfonksiyon testleri olarak ekspirasyon:inspirasyon oranı, mental aritmetik sırasında cilt iletkenlik değişiklikleri,

ağrıya kan basıncı cevabı (soğuk pressör testi) ve dinamik infrared pupillometri uygulanmıştır. Diğer 3 test açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmezken yalnızca dinamik infrared pupillometri ile değerlendirilen pupiller ışık refleksinin parasempatik bölümünde klinik parametrelerle ilişkisiz olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı etkilenim gözlenmiştir (111). Bu çalışmadan elde edilen ve pupillomotor etkilenimi gösteren sonuçlar hasta popülasyonumuzdaki anlamlı yüksek olan pupillomotor değişiklik skorlarımızı desteklemektedir. Literatürde AAA tanılı hastalarda mesanenin OSS işlevlerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Hasta grubumuzda mesane işlevleri skorunun kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olması AAA'lı hastalarda mesane disfonksiyonu lehine değerlendirilebilir. Bu sonucun ürodinami ya da sintigrafi gibi objektif yöntemlerle ileri tetkiki bizi kesin sonuçlara götürecektir.

Çalışmamızda PSS'yi EMG ile değerlendiren normal solunum esnasındaki RRİD hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük olarak saptanmıştır. PSS'nin diğer değerlendirme parametrelerinden derin solunum esnasındaki RRİD, derin solunum ve normal solunum esnasındaki RRİD oranı, bunların sayısal farkı ve 30:15 oranında hasta ve kontrol gruplarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre normal solunum ile RRİD'nin anlamlı düşük olarak saptanması istirahat halinde ortaya çıkan PSS disfonksiyonu lehine yorumlanmıştır. Derin solunum ile RRİD açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamasının sebeplerinden birisi derin solunuma katılımda katılımcılar arası farklılıklar ve aynı oranda uyum gösterememe durumu olabilir. Ayrıca CRP ve normal solunum ile RRİD arasında saptanan ancak derin solunum ile RRİD arasında saptanmayan negatif yönlü korelasyon da hastalığa bağlı meydana gelen inflamasyonun özellikle istirahat durumunda PSS'yi değerlendiren bu parametreyi etkilediğini destekler niteliktedir. Literatürde AAA tanılı hastalarda farklı yöntemlerle kalp hızı değişkenliği değerlendirilmiştir ancak elektrofizyolojik yöntemlerle değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalar incelendiğinde; Nussinovitch ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 33 hasta ile 39 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu elektrokardiyografi ile değerlendirilmiş, ekspirasyon:inspirasyon oranı ve farkı, zaman ve frekans bazlı ölçümler, Valsalva oranı, bradikardi oranı, taşikardi oranı ve 30:15 oranı gibi PSS'yi değerlendiren parametreler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup yine aynı grup tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise kolşisine rezistansı olan 24 hasta ile 24

sağlıklı kontrol arasında elektrokardiyografi ile değerlendirilen maksimum, minimum ve ortalama R-R intervalleri, R-R intervallerinin standart sapması, triangüler indeks ve frekans bazlı ölçümler gibi kalp hızı değişkenliği parametreleri yönünden de anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir (12, 13). Nussinovitch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan elde edilen hasta ve kontrol grubu arasında 30:15 oranı açısından fark saptanmaması çalışmamızdan elde edilen bulgu ile örtüşmektedir. Yine Nussinovitch ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada amiloidozu bulunan 20 hasta, amiloidoz veya komorbiditesi bulunmayan 20 hasta ve 20 sağlıklı kontrol elektrokardiyografi ile kalp hızı değişkenliği parametreleri yönünden değerlendirilmiş olup R-R intervallerinin standart sapması, triangüler indeks ve frekans bazlı ölçümler progresif fazdaki amiloidozlu hastalarda hem amiloidozu bulunmayan hasta grubundan hem de kontrol grubundan anlamlı daha düşük bulunmuş ancak bu gruptaki tüm hastalarda aynı zamanda diyabetes mellitus, hipertansiyon, miyokard infarktüsü, dislipidemi, hipotiroidizm veya otonom sinir sistemini etkileyebilecek ilaç kullanımı mevcut olduğu için bu komorbid durumların ve aynı zamanda renal transplantasyon sonrası kullanılan immünsüpresif ilaçların sonuçları etkilemiş olabileceğinden bahsetmişlerdir (11). Candemir ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif çalışmada ise 61 hasta ve 54 kontrol değerlendirilmiş, ventriküler repolarizasyon, kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansını değerlendiren parametrelerin hastalık süresi ile paralel olarak etkilendiği sonucuna ulaşmışlardır (130). Ardiç ve arkadaşları ise egzersiz sonrası kalp hızı toparlanma indeksini değerlendirdikleri çalışmada 38 hasta ve 35 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunu kıyaslamışlar ve hasta grubunda egzersiz sonrası 1., 2., 3. ve 5. dakikalarda kalp hızı toparlanma indeksinde kontrol grubuna göre anlamlı daha yavaş iyileşme ve vagal aktivasyonda bozulma saptamışlardır (10). Canpolat ve arkadaşları ise 38 hasta ve 34 sağlıklı kontrolle gerçekleştirdikleri çalışmada farklı kardiyak otonomik indeksleri hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırdıklarında; hasta grubunun anormal kalp hızı toparlanma indeksi, kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı parametrelerini gösterdiklerini saptamışlar, kardiyak semptomlar olmasa dahi otonom fonksiyonlarda etkilenim olabileceğini belirtmişlerdir (131). Kaya ve arkadaşları ise değerlendirdikleri 30 hasta ve 30 kontrol arasında elektrokardiyografide zaman ve frekans bazlı kalp hızı değişkenliği parametreleri açısından anlamlı fark saptamamışlardır (132).Çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalarda ise; Evrengül ve arkadaşları 50 hasta ve 30 kontrolü maksimal dereceli egzersiz testi sonrasında kalp hızı ve sistolik kan basıncı toparlanması yönünden karşılaştırmışlar, hasta grubunda

kalp hızı toparlanması yönünden anlamlı düşük ve sistolik kan basıncı toparlanması yönünden anlamlı yüksek skorlar saptamışlardır, Fidancı ve arkadaşları 70 hasta ile 50 sağlıklı kontrolü değerlendirdikleri çalışmada ekokardiyografi ve 24 saatlik Holter monitörizasyon kullanmışlar ve hasta grubunda kalp hızı değişkenliği parametreleri içerisinde R-R intervallerinin standart sapmasını kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük tespit edip bu bulguyu kardiyak otonomik disfonksiyon lehine yorumlamışlardır, Şahin ve arkadaşları ise 35 hasta ve 35 kontrolü 24 saatlik Holter monitörizasyon, maksimal egzersiz sonrası kalp hızı toparlanma indeksi ve tilt testi kullanarak karşılaştırmışlar, iki grup arasında hiçbir parametrede anlamlı farklılık saptamamışlardır (133-135). Bütün bu çalışmalar değerlendirildiğinde; AAA'lı hastalarda PSS'nin etkilenme ihtimalinin yüksek olduğu anlaşılmaktadır ve birçok çalışmada PSS'yi değerlendirmek için farklı yöntemler kullanıldığı için bu sonuçları her zaman doğrudan karşılaştırmamız mümkün olmamakta, bütün bu sonuçlardan PSS'nin alt boyutları olabileceğini ve AAA hastalarında kalp hızı değişkenliğini değerlendiren çalışmaların çelişkili sonuçlar göstermesinin birkaç nedeni olabileceğini düşünmekteyiz. Hasta popülasyonlarının dağılımının heterojen olması, hasta sayısı, yaş ortalaması, hastalar arasındaki klinik ve genotipik farklılıklar, kullanılan kalp hızı değişkenliği değerlendirme metodlarının farklılık göstermesi bu nedenler arasında sayılabilir. Daha önce in vitro olarak yapılan çalışmalarda kolşisinin pozitif kronotropik etkisi gösterilmiş olup ancak insanlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir (136). Çalışmamızda kullanılan ortalama kolşisin dozu 1,55 mg olarak saptanmış olup çalışmalarda hastaların kullandıkları kolşisin dozu ve süresi arasındaki farklılıkların da sonuçları etkilemiş olması muhtemeldir.

Literatürde AAA tanılı hastalarda SSS'yi değerlendiren SDY testi ile yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki tüm katılımcılarda 4 ekstremiteden SDY alınabilmiş olup latans ve amplitüd değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bizim hasta grubumuzun verilerine göre SDY'nin primer olarak değerlendirdiği periferik sempatik sudomotor fonksiyonlarda etkilenim olmadığı yorumu yapılabilir ancak bu konuda KSART ve TTT gibi daha spesifik değerlendirme yöntemleri bize daha detaylı bilgiler verebilir. Aynı zamanda SDY anormalliğini tanımlayan kesim değerleri bulunmamaktadır. Yanıtın varlığı veya yokluğu şeklindeki kalitatif değerlendirme daha fazla önerilmektedir. Özellikle çok değişken olması ve habitüasyona eğilimden dolayı amplitüd değerlerinin değerlendirmesini önermeyen yazarlar da bulunmaktadır (114).

Bundan dolayı hasta ve kontrol grubunun verilerini karşılaştırarak bir değerlendirme yapabilmekteyiz.

Çalışmamızda ayrıca SSS'yi değerlendiren klinik testler olan, Ewing ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, kardiyak otonom nöropatinin değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilen ve 'Ewing bataryası' olarak isimlendirilen bataryadaki ayakta durmaya ve sabit el kavramaya kan basıncı cevabı testleri uygulanmıştır (116). Klasik ortostatik hipotansiyon yönünden değerlendirme amaçlı ayakta durmaya kan basıncı cevabı testi değerlendirilmiş ve iki grup arasında hem ortalama değerler hem de normal, sınırda ve patolojik değerlerin dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sabit el kavramaya kan basıncı cevabı testinin sonuçları açısından da iki grup kıyaslandığında hem ortalama diyastolik kan basıncı artışı hem de normal, sınırda ve patolojik değerlerin dağılımı açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. AAA tanılı hastalarda bu konuda yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; Rozenbaum ve arkadaşları, tilt testi kullanarak yaptıkları çalışmaların ilkinde 40 hasta ve 25 kontrol değerlendirmişler, hastaların 7 (%17)'sinde, ikincisinde ise 55 hasta ve 23 kontrol değerlendirmişler ve hastaların 10 (%18,1)'unda ortostatik hipotansiyon, postural taşikardi sendromu, vazodepressör veya kardiyoinhibitör etkiler rapor etmişler, ayrıca hastaların çoğunda hafif ve gizli disotonomiyi gösteren kardiyovasküler reaktivite skorları saptamışlardır (137, 138). Naschitz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise yine tilt testi ile değerlendirmede çalışmaya katılan 50 AAA hastasının hiçbirinde ortostatik semptom ve bulgu izlenmemiştir (139). Moog ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SSS'yi değerlendiren ve sabit el kavramaya kan basıncı cevabı ile benzer etki mekanizmasına ve kesim değerlerine sahip bir test olan ağrıya kan basıncı cevabı (soğuk pressör) testi uygulanmış ve kontrol grubu ile anlamlı farklılık saptanmamıştır (111). Bu çalışmadan elde edilen bulgu çalışmamızdan elde edilen sabit el kavramaya kan basıncı cevabı testinin sonuçlarını desteklemektedir. Çalışmamızdan elde edilen verileri Rozenbaum ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar desteklememekte iken Naschitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise desteklemektedir. Bu çelişkili sonuçların sebebi hasta sayımızın azlığı, ortostatik hipotansiyonu değerlendirme amaçlı kullanılan testin farklılığı ve aynı zamanda hasta gruplarının farklı klinik ve genotipik özellikleri olabilir. Bizim bulgularımızdan yola çıkarak AAA tanılı hastalarda ön planda ortostatik intolerans semptom ve bulgularının gözlenmediği yorumu yapılabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda otonom semptom ve bulgular ile yaş ve VKİ arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; yaş ile COMPASS-31 testinin sekretomotor

sistem, mesane işlevleri ve pupillomotor değişiklikler alt alanları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiş ancak SSS ve PSS testleri ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. VKİ ile COMPASS-31, SSS ve PSS parametreleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Normal popülasyonda, artan yaş ile birlikte ortostatik intolerans, kabızlık, üriner sistem semptomları, seksüel disfonksiyon ve sekretomotor sistem semptomlarının artış gösterdiği daha önceki çalışmalarda gözlenmiştir (140). Aynı zamanda daha önce yapılan çalışmalarda normal popülasyonda yaş ile RRİD arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (113, 115). Çalışmamızda daha önceki çalışmalarla benzer şekilde artan yaş ile birlikte sekretomotor sistem, mesane işlevleri ve pupillomotor değişiklik alt alanlarında otonom semptomların arttığı tespit edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda ve bizim çalışmamızda normal popülasyonda yaş ile RRİD arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyon hasta grubumuzda mevcut değildir. Hasta grubumuzda normal solunum ile RRİD ve yaş arasındaki negatif yönlü korelasyon saptanmazken, RRİD ile CRP arasında negatif yönlü korelasyon saptanmış olması AAA'da hastalığa bağlı meydana gelen inflamasyonun yaştan bağımsız olarak PSS disfonksiyonu üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Otonom semptomları değerlendiren COMPASS-31 ile klinik ve fonksiyonel parametreler arasındaki ilişki araştırıldığında; hasta grubunda COMPASS-31 ve bütün alt gruplarının yaşam kalitesi ile pozitif yönde anlamlı ilişkili olduğu belirlenmiştir. Buna göre OSS disfonksiyonu ne kadar fazla ise o hastada yaşam kalitesinin de kötü olacağı düşünülmelidir. AAA'lı hastalarda OSS fonksiyonlarının detaylı incelenip tedavi edilmesi hastaların yaşam kalitesini de aynı ölçüde artıracaktır. AAA'da otonom semptomlar ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren başka bir çalışma bulunmamakla beraber başka sistemik romatizmal hastalıklarda OSS disfonksiyonu ile yaşam kalitesi azalmasının ilişkili olduğunu gösteren bilimsel yayınlar mevcuttur (112). COMPASS-31'in gastrointestinal sistem alt grubu ile Pras skoru, ESH, CRP arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Moog ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada toplam COMPASS-31 skoru ile hastanın bildirdiği ve vizüel analog skala ile değerlendirilen global hastalık aktivitesi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (111). Bizim çalışmamızda sadece gastrointestinal sistem alt grubu ile hastalık aktivitesi ve hastalık şiddeti skorlarının ilişkili olması bu hastalarda gastrointestinal sistem inflamasyonunun da ayrıca tanı ve tedavide ihmal edilmeden detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Moog ve arkadaşları subjektif olarak vizüel analog skala kullanarak global hastalık aktivitesini değerlendirmişlerdir.

Çalışmamızda ise daha objektif değerlendirme yöntemleri olan Pras skoru, ESH ve CRP kullanılmış olup toplam COMPASS-31 skoru ile korelasyon saptanmamasının sebebi bu olabilir.

Hasta grubunda SSS ve PSS testleri ile klinik ve fonksiyonel parametreler arasındaki ilişki araştırıldığında; normal solunum esnasındaki RRİD ve CRP arasında, sol ayak tabanı SDY latansı ile son 1 yıldaki atak sayısı ve CRP arasında, sabit el kavramaya kan basıncı cevabı ile CRP arasında negatif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Normal solunum esnasındaki RRİD ve CRP arasındaki negatif yönlü korelasyon hastalığa bağlı meydana gelen inflamasyonun kalbin vagal innervasyonu üzerindeki negatif etkisini yansıtmaktadır, bu konuda yapılan kesitsel çalışmalarda artan CRP ile vagal aracılı kalp hızı değişkenliğinin azaldığı gösterilirken, prospektif çalışmaların sonuçları ise dolaşımdaki yüksek CRP'nin bir sonucu olarak kardiyak parasempatik tonusun ve vagal aracılı kalp hızı değişkenliğinin zaman içinde artabileceğini düşündürmektedir, bu sebeple vagal aracılı kalp hızı değişkenliğini hedef alan vagal stimülasyon gibi müdahaleler sistemik inflamasyonla ilişkili hastalıkların önlenmesinde faydalı olabilir (141-143). Sol ayak tabanı SDY latansı ile son 1 yıldaki atak sayısı ve CRP arasında negatif yönde saptanan anlamlı ilişki hastalık aktivitesi ve inflamasyonun periferik sempatik sudomotor fonksiyonlar üzerinde olan aktivatör etkisini yansıtıyor olabilir fakat diğer ekstremitelerde SDY parametreleri ile anlamlı ilişkinin gözlenmemesi kesin kanıya varmayı güçleştirmektedir. Hasta ve kontrol grubunda ekstremitelerdeki SDY latans değerlerinin korelasyonuna bakıldığında kontrol grubunda ekstremiteler arası anlamlı ilişkinin olduğu fakat hasta grubunda ekstremiteler arası latans değerlerinin anlamlı ilişkisi olmadığı belirlenmiştir. Buna göre sağlıklı kişilerde sempatik uyarı ekstremitelerde benzer şekilde bulunmasına rağmen hastalarda farklılık göstermesi AAA'da periferik sempatik otonom disfonksiyon mekanizmasında patolojik bir durum olabileceği şeklinde düşünülebilir. Bundan dolayı hastalarda SDY'de sadece bir ekstremitede etkilenim olması bu durumdan kaynaklı olabilir. Sabit el kavramaya kan basıncı cevabı ile CRP arasında negatif yönde saptanan anlamlı ilişki ise hastalığa bağlı meydana gelen inflamasyonun SSS aktivitesi üzerine olan inhibitör etkisini yansıtıyor olabilir. Dolayısıyla AAA'lı hastalarda hastalık aktivitesi ve inflamasyonun kontrol altına alınması SSS ve PSS disfonksiyonunun düzeltilmesine yardımcı olabilir.

Çalışmamızda ayrıca depresyon, anksiyete, yorgunluk düzeyi, uyku kalitesi ve fibromiyalji semptomları değerlendirilmiş olup tüm bu parametreler açısından hasta

grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek skorlar saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda AAA tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek anksiyete, depresyon, yorgunluk şiddeti, fibromiyalji prevalansı ve daha kötü uyku kalitesi bildirilmiştir (144-146). Duruöz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 61 hasta ve 61 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş ve AAA tanılı hastalarda yorgunluk ve ilişkili olan klinik parametreler araştırılmış, yorgunluk için değerlendirilen YŞÖ toplam puanı ortanca değeri hasta grubunda 44, kontrol grubunda ise 26 olarak bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada HADÖ ile anksiyete ve depresyon da değerlendirilmiş, HADÖ-anksiyete puanı ortanca değeri hasta grubunda 9, kontrol grubunda 5, HADÖ-depresyon puanı ortanca değeri hasta grubunda 7, kontrol grubunda ise 4 olarak saptanmıştır. Pittsburgh uyku kalite indeksi ile uyku kalitesi de değerlendirilmiş ve hasta grubunda ortanca değer 8, kontrol grubunda ise 4 olarak tespit edilmiştir. Yorgunluk ve bu klinik parametreler arasında anlamlı ilişkiler saptanmış, hasta grubunun bu faktörleri hedef alan psikolojik ve farmakolojik müdahalelerden fayda görebilecekleri belirtilmiştir (146). Giese ve arkadaşları tarafından yapılan, AAA'lı hastalarda anksiyete ve depresyon prevalansını araştıran bir diğer çalışmada, Türkiye'de yaşayan 40 hasta, Almanya'da yaşayan 40 hasta ve 40 sağlıklı kontrol HADÖ ile değerlendirilmiş, Türkiye'de AAA tanılı hastalarda anksiyete ve depresyon prevalansı sırasıyla %65 ve %30 olarak, Almanya'da yaşayan hastalarda anksiyete ve depresyon prevalansı sırasıyla %52,5 ve %30 olarak saptanmış olup hasta grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anksiyetenin anlamlı bir şekilde artış gösterdiği, depresyon açısından anlamlı fark olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (145). Altıntaş ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada ise 100 AAA hastası ile 100 kontrol değerlendirilmiş ve hasta grubunda fibromiyalji prevalansı %33, kontrol grubunda ise %6 olarak saptanmış olup hasta grubunda fibromiyalji sıklığının arttığını, bu durumun yaşam kalitesi ve fonksiyonlar üzerinde etkili olduğunu belirtmişlerdir (144). Çalışmamızda diğer parametreler açısından önceki çalışmalarla benzer ya da yakın ortalama ve oranlar saptanmış olup fibromiyalji prevalansının (%13,3) düşüklüğü hasta sayımızın ve özellikle kadın cinsiyetin görece az olması ve FIRST anketinin tarama amaçlı kullanılan bir anket olması sebebiyle gözlenmiş olabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda COMPASS-31, SSS ve PSS testleri ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; toplam COMPASS-31 skoru ve tüm alt alanları ile anksiyete arasında, ortostatik intolerans, sekretomotor sistem, gastrointestinal sistem, pupillomotor değişiklikler alt alanları ve toplam COMPASS-31

puanı ile depresyon arasında anlamlı pozitif yönde korelasyonlar saptanmıştır. PSS testleri ile anksiyete ve depresyon arasında anlamlı ilişki saptanmazken SSS testleri arasında ise sağ avuç içi SDY latansı ile depresyon arasında pozitif yönde, sol avuç içi SDY amplitüdü ile depresyon ve anksiyete arasında negatif yönde, sol ayak tabanı SDY amplitüdü ile depresyon arasında negatif yönde anlamlı korelasyonlar gözlenmiştir. Bu bulgular, anksiyete ve depresyon düzeyi yüksek olan bireylerde otonom semptomların da arttığını göstermektedir. SDY parametreleri ile olan ilişkiler ise anksiyete ve depresyonun periferik sempatik sudomotor fonksiyonlar üzerinde olan inhibitör etkisini yansıtıyor olabilir. Bu sebeple AAA'lı hastalarda anksiyete ve depresyonun değerlendirilmesi ve tedavisi otonom semptomlar ve bulgular üzerinde olumlu yönde etkili olabilir.

Çalışmamızda YŞÖ ile yorgunluk şiddeti değerlendirilmiş olup hasta grubunda COMPASS-31 testinin sekretomotor sistem, gastrointestinal sistem, mesane işlevleri, pupillomotor değişiklikler alt alanları ve toplam puanı ile arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. PSS testleri ile yorgunluk arasında bir ilişki gözlenmemiştir. SSS testlerinden sadece sol ayak tabanı SDY latansı ile negatif yönde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Dolayısıyla artan yorgunluk durumunun otonom semptomları arttırdığı yorumu yapılabilir. Ayrıca artan yorgunluk durumunda PSS'nin etkilenmediği, artan yorgunluğun özellikle periferik sempatik sudomotor yollar üzerine aktivatör etkisi olabileceği söylenebilir ancak diğer SDY parametreleri ile ilişki gözlenmemesi bu kanıdan bizi uzaklaştırmaktadır. Kronik yorgunluk sendromlu bireylerde otonom semptomlarda artışı ve artmış sempatik aktivite şeklinde ortaya çıkan OSS disfonksiyonunun yorgunluk şiddetine katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (147). Bu bulgular da çalışmamızdan elde edilen bulguları desteklemektedir. Dolayısıyla AAA'lı hastaların yorgunluk yönünden de değerlendirilmesi ve yorgunluğa yönelik yapılacak müdahaleler de otonom semptomları ve bulguları kontrol altına almak için önemlidir.

Çalışmamızda JUÖ ile uyku kalitesi değerlendirilmiş olup hasta grubunda COMPASS-31, SSS ve PSS testleri ile ilişkisi incelendiğinde; COMPASS-31 toplam ve tüm alt alan puanları ile arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmış, PSS testleri ile bir ilişki gözlenmemiş, SSS testlerinden yalnızca ayakta durmaya kan basıncı cevabı ile arasında negatif yönde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Bu bulgular uyku kalitesi bozuldukça otonom semptomların arttığını göstermektedir. Uyku kalitesindeki bozulmanın PSS üzerine etkili olmadığını, özellikle SSS ve kan basıncı regülasyonu

üzerinde etkili olabileceğini yansıtmaktadır. AAA'lı hastalarda uyku kalitesinin de değerlendirilmesi ve uyku kalitesini iyileştirmeye yönelik yapılacak farmakolojik veya non-farmakolojik müdahaleler bu semptom ve bulgular üzerinde olumlu yönde etki gösterebilir.

Çalışmamızda FIRST ile fibromiyalji semptomları değerlendirilmiş olup hasta grubunda COMPASS-31, SSS ve PSS testleri ile arasındaki ilişki araştırıldığında; COMPASS-31 testinin ortostatik intolerans, gastrointestinal sistem, mesane işlevleri, pupillomotor değişiklikler alt alanları ve toplam puanı ile FIRST arasında pozitif yönde anlamlı korelasyonlar gözlenmiş ancak SSS ve PSS testleri ile FIRST arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular, AAA'lı hastalarda artan fibromiyalji semptomlarının otonom semptomları da arttırdığını gösterirken, SSS ve PSS bulguları üzerinde etkili olmadığını yansıtmaktadır. Kronik ağrılı hastalarda kalp hızı değişkenliğini değerlendirilen bir meta analizde ağırlıklı olarak fibromiyalji hastalarında parasempatik aktivasyonda azalma rapor edilmiştir. Fibromiyalji ve irritabl bağırsak sendromlu hastalarda ağrı inhibisyonunda azalma ile birlikte özellikle fibromiyalji grubunda sempatik hiperaktivite şeklinde ortaya çıkan anormal otonomik cevaplar gözlenmiştir (148-150). Ulaş ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada fibromiyalji hastaları ve kontrol grubu RRİD ve SDY açısından karşılaştırılmış; hasta grubunda avuç içi ve ayak tabanından elde edilen SDY latanslarında anlamlı uzama ile birlikte derin solunum ile RRİD'de düşüş tespit etmişler, bu bulguları hasta grubunda sempatik ve parasempatik disfonksiyon şeklinde yorumlamışlardır (151). Özgöçmen ve arkadaşları ise bu çalışma ile benzer şekilde fibromiyaljili hastalarda derin solunum ile RRİD'de düşüş saptamışlar fakat SDY latansları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir (152). Puri ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise COMPASS-31 testinin hem toplam skoru hem de tüm alt alan skorları fibromiyalji grubunda kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek olarak saptanmıştır (153). Buna karşın, Vincent ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise COMPASS-31 toplam ve tüm alt alan skorları fibromiyalji tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek olmasına rağmen otonomik refleks çalışmalarında hafif bozukluklar tespit edilmiştir (154). Bu çalışmalardan elde edilen bulgular, çalışmamızdan elde edilen COMPASS-31 ve FIRST arasındaki anlamlı pozitif yöndeki ilişkiyi desteklemektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları; görece az olan hasta sayısı ile yapılması, hasta grubunun genel olarak düşük ve orta hastalık aktivitesine sahip, komplike olmayan,

kolşisine rezistansı düşük olan bir grup olması, OSS'nin yalnızca kardiyovasküler ve periferik sempatik sudomotor bölümlerinin objektif olarak değerlendirilmesi şeklindedir.

Çalışmanın güçlü yönleri; kontrol grubuna sahip olması, AAA tanılı hastalarda OSS işlevlerini elektrofizyolojik yöntemlerle değerlendiren ilk çalışma olması, otonom semptom ve bulguların demografik, klinik ve fonksiyonel parametrelerle olan ilişkisinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesidir

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen bulgular AAA tanılı hastalarda OSS semptomlarının arttığını, normal solunum ile RRİD'nin düşüşüne bağlı olarak istirahat halinde ortaya çıkan bir PSS disfonksiyonu olabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu semptom ve bulguların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceği, anksiyete, depresyon, yorgunluk, uyku kalitesinde bozulma ve fibromiyalji gibi eşlik edebilecek durumların hasta grubunda artış gösterdiği, bu klinik parametrelerin otonom semptom ve bulgular üzerinde etkili olabileceği saptanmış olup bu durum takip ve tedavi sürecinde göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, AAA tanılı hastalarda morbidite ve mortalitede artış yol açabilecek kardiyak otonom disfonksiyon elektrofizyolojik olarak kolay ve non-invaziv bir şekilde değerlendirilebilir. Diğer yandan, bulgularımızı konfirme edecek daha büyük örneklemli ve farklı değerlendirme yöntemlerini kullanan çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. Arthritis Rheum. 2009;61(10):1447-53.
2. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum. 1996;26(3):612-27.
3. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 1986;314(16):1001-5.
4. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. Joint Bone Spine. 2008;75(4):504-5.
5. Akyüz G, Leblebiciler MA. Otonom Sinir Sistemi Anatomisi ve Değerlendirilmesi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2012;Özel Sayı 1:1-5.
6. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, Cohen Tervaert JW, Curran S, Goodyear CS, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev. 2013;12(10):1004-15.
7. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. Eur Heart J. 2015;36(8):482-9c.
8. Louthrenoo W, Ruttanaumpawan P, Aramrattana A, Sukitawut W. Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. QJM. 1999;92(2):97-102.
9. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009;13(4):299-307.
10. Ardic I, Kaya MG, Yarlioglues M, Dogdu O, Celikbilek M, Akpek M, et al. Assessment of heart rate recovery index in patients with familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2011;31(1):121-5.
11. Nussinovitch U, Volovitz B, Nussinovitch M, Lidar M, Feld O, Nussinovitch N, et al. Abnormal heart rate variability in AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. Amyloid. 2011;18(4):206-10.
12. Nussinovitch U, Livneh A, Kaminer K, Langevitz P, Feld O, Nussinovitch M, et al. Normal autonomic nervous system responses in uncomplicated familial Mediterranean fever: a comparative case-control study. Clin Rheumatol. 2011;30(10):1347-51.
13. Nussinovitch N, Esev K, Lidar M, Nussinovitch U, Livneh A. Normal Heart Rate Variability in Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever Patients. Isr Med Assoc J. 2015;17(5):306-9.
14. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(8):469-78.
15. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore). 2005;84(1):1-11.
16. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. Cell. 1997;90(4):797-807.

17. Ozen S, Batu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? Semin Immunopathol. 2015;37(4):363-9.
18. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. Eur J Hum Genet. 2001;9(7):553-5.
19. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. J Rheumatol. 1998;25(12):2445-9.
20. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. Arthritis Res Ther. 2016;18:175.
21. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet. 1997;17(1):25-31.
22. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet. 2001;9(7):473-83.
23. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:34.
24. Stoffels M, Szperl A, Simon A, Netea MG, Plantinga TS, van Deuren M, et al. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. Ann Rheum Dis. 2014;73(2):455-61.
25. Aldea A, Campistol JM, Arostegui JI, Rius J, Maso M, Vives J, et al. A severe autosomal-dominant periodic inflammatory disorder with renal AA amyloidosis and colchicine resistance associated to the MEFV H478Y variant in a Spanish kindred: an unusual familial Mediterranean fever phenotype or another MEFV-associated periodic inflammatory disorder? Am J Med Genet A. 2004;124a(1):67-73.
26. Rowczenio DM, Iancu DS, Trojer H, Gilbertson JA, Gillmore JD, Wechalekar AD, et al. Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p.M694 residue-a case series and genetic exploration. Rheumatology (Oxford). 2017;56(2):209-13.
27. Jéru I, Hentgen V, Cochet E, Duquesnoy P, Le Borgne G, Grimprel E, et al. The risk of familial Mediterranean fever in MEFV heterozygotes: a statistical approach. PLoS One. 2013;8(7):e68431.
28. Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I. Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. Eur J Med Genet. 2019;62(6):103532.
29. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. Medicine (Baltimore). 2012;91(6):337-43.
30. Eyal O, Shinar Y, Pras M, Pras E. Familial Mediterranean fever: Penetrance of the p.[Met694Val];[Glu148Gln] and p.[Met694Val];[=] genotypes. Hum Mutat. 2020;41(11):1866-70.
31. Touitou I, Picot MC, Domingo C, Notarnicola C, Cattan D, Demaille J, et al. The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 2001;44(1):163-9.
32. Papin S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, Pantel J, Coppey-Moisan M, Dargemont C, et al. Alternative splicing at the MEFV locus involved in familial Mediterranean

fever regulates translocation of the marenostrin/pyrin protein to the nucleus. Hum Mol Genet. 2000;9(20):3001-9.
33. Broz P, Pelegrín P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation. Nat Rev Immunol. 2020;20(3):143-57.
34. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. Front Immunol. 2019;10:1745.
35. Heilig R, Broz P. Function and mechanism of the pyrin inflammasome. Eur J Immunol. 2018;48(2):230-8.
36. Van Gorp H, Saavedra PH, de Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Vande Walle L, Matusiak M, et al. Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules in Pyrin inflammasome activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(50):14384-9.
37. Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD, Rordorf C, Leslie K, Madhoo S, et al. In vivo regulation of interleukin 1beta in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. J Exp Med. 2009;206(5):1029-36.
38. Apostolidou E, Skendros P, Kambas K, Mitroulis I, Konstantinidis T, Chrysanthopoulou A, et al. Neutrophil extracellular traps regulate IL-1β-mediated inflammation in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):269-77.
39. 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(2):227-53.
40. Tamir N, Langevitz P, Zemer D, Pras E, Shinar Y, Padeh S, et al. Late-onset familial Mediterranean fever (FMF): a subset with distinct clinical, demographic, and molecular genetic characteristics. Am J Med Genet. 1999;87(1):30-5.
41. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 2006;33(6):1089-92.
42. Kallinich T, Gattorno M, Grattan CE, de Koning HD, Traidl-Hoffmann C, Feist E, et al. Unexplained recurrent fever: when is autoinflammation the explanation? Allergy. 2013;68(3):285-96.
43. Lee JH, Kim JH, Shim JO, Lee KC, Lee JW, Lee JH, et al. Familial Mediterranean fever presenting as fever of unknown origin in Korea. Korean J Pediatr. 2016;59(Suppl 1):S53-s6.
44. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. Am J Gastroenterol. 2003;98(12):2594-604.
45. Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh A. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF). Clin Chest Med. 2002;23(2):505-11.
46. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum. 1992;22(3):139-50.
47. Uthman I. The arthritis of familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 2005;32(11):2278; author reply
48. Lidar M, Doron A, Barzilai A, Feld O, Zaks N, Livneh A, et al. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(7):912-5.
49. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. Q J Med. 1990;75(278):607-16.

50. Bayram MT, Çankaya T, Bora E, Kavukçu S, Ülgenalp A, Soylu A, et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2015;35(8):1393-8.
51. Eshed I, Rosman Y, Livneh A, Kedem R, Langevitz P, Ben-Zvi I, et al. Exertional leg pain in familial Mediterranean fever: a manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of more severe disease. Arthritis Rheumatol. 2014;66(11):3221-6.
52. Ertekin V, Selimoğlu MA, Alp H, Yilmaz N. Familial Mediterranean fever protracted febrile myalgia in children: report of two cases. Rheumatol Int. 2005;25(5):398-400.
53. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 1994;21(9):1708-9.
54. Mercan R, Turan A, Bitik B, Tufan A, Haznedaroglu S, Goker B. Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: Report of two cases. Mod Rheumatol. 2016;26(3):458-9.
55. Kees S, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). Qjm. 1997;90(10):643-7.
56. Yoshioka K, Furumitsu Y, Sano T, Miyamoto T, Agematsu K. Acute pericarditis as the first manifestation of familial Mediterranean fever: a possible relationship with idiopathic recurrent pericarditis. Intern Med. 2014;53(15):1659-63.
57. Eshel G, Vinograd I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial Mediterranean fever in children. Br J Surg. 1994;81(6):894-6.
58. Capron J, Grateau G, Steichen O. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(3 Suppl 77):127-32.
59. van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. Clin Exp Med. 2005;5(3):87-98.
60. Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. Arch Intern Med. 1961;107:539-50.
61. Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial mediterranean fever. A population study. Isr J Med Sci. 1968;4(5):995-9.
62. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. Rheumatology (Oxford). 2014;53(4):741-5.
63. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 2007;56(5):1706-12.
64. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. BMC Med Genet. 2004;5:4.
65. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever--are they more frequent? Semin Arthritis Rheum. 2007;36(5):316-21.
66. Granat M, Tur-Kaspa I, Zylber-Katz E, Schenker JG. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. Fertil Steril. 1983;40(3):369-72.

67. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med. 2007;356(23):2361-71.
68. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. Rheumatology (Oxford). 2006;45(6):746-50.
69. Holzinger D, Foell D, Kessel C. The role of S100 proteins in the pathogenesis and monitoring of autoinflammatory diseases. Mol Cell Pediatr. 2018;5(1):7.
70. Sarı İ, Birlik M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. Eur J Rheumatol. 2014;1(1):21-33.
71. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2002;61(1):79-81.
72. Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene--cloned at last. N Engl J Med. 1997;337(21):1548-9.
73. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? Arthritis Rheum. 2009;60(6):1851-61.
74. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. Scand J Rheumatol. 1998;27(2):92-7.
75. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1879-85.
76. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, Gattorno M, Gul A, Ozdogan H, et al. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). Ann Rheum Dis. 2016;75(6):1051-6.
77. Pras E, Livneh A, Balow JE, Jr., Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. Am J Med Genet. 1998;75(2):216-9.
78. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum. 2005;35(1):57-64.
79. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 1972;287(25):1302.
80. Ravelli RB, Gigant B, Curmi PA, Jourdain I, Lachkar S, Sobel A, et al. Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain. Nature. 2004;428(6979):198-202.
81. Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D, Martinez-Banaclocha H, Martinez-Garcia JJ, Mesa-Del-Castillo P, et al. A novel Pyrin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatosis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to Familial Mediterranean Fever. Ann Rheum Dis. 2017;76(12):2085-94.
82. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. Nat Immunol. 2016;17(8):914-21.
83. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016;75(4):644-51.

84. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. Pediatrics. 2007;119(2):e474-83.
85. Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozen S, Erkoc R, Gul A. Colchicine-induced myopathy in a teenager with familial Mediterranean fever. Ann Pharmacother. 2003;37(12):1821-4.
86. Davis MW, Wason S, Digiacinto JL. Colchicine-antimicrobial drug interactions: what pharmacists need to know in treating gout. Consult Pharm. 2013;28(3):176-83.
87. Ferrannini E, Pentimone F. Marrow aplasia following colchicine treatment for gouty arthritis. Clin Exp Rheumatol. 1984;2(2):173-5.
88. Herscovici T, Merlob P, Stahl B, Laron-Kenet T, Klinger G. Colchicine use during breastfeeding. Breastfeed Med. 2015;10(2):92-5.
89. Sotskiy PO, Sotskaya OL, Hayrapetyan HS, Sarkisian TF, Yeghiazaryan AR, Atoyan SA, et al. Infertility Causes and Pregnancy Outcome in Patients With Familial Mediterranean Fever and Controls. J Rheumatol. 2021;48(4):608-14.
90. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet. 1998;351(9103):659-64.
91. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. N Engl J Med. 2018;378(20):1908-19.
92. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Arthritis Rheumatol. 2017;69(4):854-62.
93. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. Ann Intern Med. 2012;157(8):533-41.
94. van der Hilst J, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. Biologics. 2016;10:75-80.
95. Fujikawa K, Migita K, Tsukada T, Umeda M, Nonaka F, Kawakami A, et al. Interleukin-6 targeting therapy in familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(3 Suppl 77):150-1.
96. Seyahi E, Ozdogan H, Celik S, Ugurlu S, Yazici H. Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercept as adjunctive agents. Clin Exp Rheumatol. 2006;24(5 Suppl 42):S99-103.
97. Akgul O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of biologic treatments in Familial Mediterranean Fever. Am J Med Sci. 2013;346(2):137-41.
98. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. Arthritis Rheum. 1994;37(12):1804-11.
99. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. Turk J Med Sci. 2020;50(Si-2):1591-610.
100. Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. Handb Clin Neurol. 2019;160:407-18.
101. Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. Physiol Meas. 2017;38(5):R89-r118.

102. Sternini C. Organization of the peripheral nervous system: autonomic and sensory ganglia. J Investig Dermatol Symp Proc. 1997;2(1):1-7.
103. Koopman FA, Stoof SP, Straub RH, Van Maanen MA, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. Restoring the balance of the autonomic nervous system as an innovative approach to the treatment of rheumatoid arthritis. Mol Med. 2011;17(9-10):937-48.
104. Siéssere S, Vitti M, Sousa LG, Semprini M, Iyomasa MM, Regalo SC. Anatomic variation of cranial parasympathetic ganglia. Braz Oral Res. 2008;22(2):101-5.
105. Tsuchihashi K, Yoshihiro T, Aikawa T, Nio K, Takayoshi K, Yokoyama T, et al. Metastatic esophageal cancer presenting as shock by injury of vagus nerve mimicking baroreceptor reflex: A case report. Medicine (Baltimore). 2017;96(49):e8987.
106. Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, Atkinson EJ, O'Brien PC, Low PA. The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. Neurology. 1999;52(3):523-8.
107. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. Mayo Clin Proc. 2012;87(12):1196-201.
108. Kim Y, Seok JM, Park J, Kim KH, Min JH, Cho JW, et al. The composite autonomic symptom scale 31 is a useful screening tool for patients with Parkinsonism. PLoS One. 2017;12(7):e0180744.
109. Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. Eur J Neurol. 2015;22(7):1124-30.
110. Greco C, Di Gennaro F, D'Amato C, Morganti R, Corradini D, Sun A, et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. Diabet Med. 2017;34(6):834-8.
111. Moog P, Valda K, Eren OE, Rauschel V, Kossegg SJ, Bachmann Q, et al. A complex pattern of autonomic dysfunction in familial Mediterranean fever. Results from a controlled cross-sectional study. Clin Exp Rheumatol. 2019;37 Suppl 121(6):35-42.
112. Gezer HH, Erdem Gürsoy D, Acer Kasman S, Duruöz MT. Assessment of autonomic dysfunction with the COMPASS-31 and its relationship with disease activity and cardiovascular risks in patients with psoriatic arthritis. Rheumatol Int. 2022;42(9):1539-48.
113. Akyüz G. Otonom Sinir Sistemi Elektrofizyolojisi. In: Beyazova M, Kutsal YG, editors. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (3 Baskı). 1. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 463-72.
114. Akyüz G, Kuru P. Otonom Sinir Sistemi Elektrofizyolojisi. In: Akyüz G, Yağcı İ, editors. Elektrodiagnoz. 2. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017. p. 293-308.
115. Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. Arch Neurol. 1990;47(6):659-64.
116. Ewing DJ, Clarke BF. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. Clin Endocrinol Metab. 1986;15(4):855-88.

117. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1984;47(5):536-42.
118. Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, van Wijnen VK, Harms MPM, Juraschek SP, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. Lancet Neurol. 2022;21(8):735-46.
119. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res. 2011;21(2):69-72.
120. Ulu S, Kazan S, Kazan ED, Tunca O. Systemic Immune-Inflamamation Index As a Marker of Subclinical Inflammation in Patients with Familial Mediterranean Fever European Journal Of Biomedical and Pharmaceutical Sciences 2020;7(2):60-5.
121. Unal-Ulutatar C, Duruoz MT. Development and validation of a quality of life scale in Familial Mediterranean Fever (FMFQoL). Mod Rheumatol. 2021;31(3):710-7.
122. Aydemir O, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. Reliability and Validity of the Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry. 1997;8:280-7.
123. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-70.
124. Duruöz MT, Erdem D, Gencer K, Ulutatar F, Baklacıoğlu H. Validity and reliability of the Turkish version of the Jenkins Sleep Scale in psoriatic arthritis. Rheumatol Int. 2018;38(2):261-5.
125. Jenkins CD, Stanton BA, Niemcryk SJ, Rose RM. A scale for the estimation of sleep problems in clinical research. J Clin Epidemiol. 1988;41(4):313-21.
126. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. Int J Rehabil Res. 2007;30(1):81-5.
127. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989;46(10):1121-3.
128. Celiker R, Altan L, Rezvani A, Aktas I, Tastekin N, Dursun E, et al. Reliability and validity of the Turkish version of the fibromyalgia rapid screening tool (FiRST). J Phys Ther Sci. 2017;29(2):340-4.
129. Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J, Cedr. Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST). Pain. 2010;150(2):250-6.
130. Candemir M, Sezenöz B, Candemir B, Nurkoç S. Assessment of Cardiac Autonomic Parameters in Patients With Uncomplicated Familial Mediterranean Fever. GULHANE MEDICAL JOURNAL. 2022;64:32-9.
131. Canpolat U, Dural M, Aytemir K, Akdoğan A, Kaya EB, Sahiner L, et al. Evaluation of various cardiac autonomic indices in patients with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. Auton Neurosci. 2012;167(1-2):70-4.
132. Kaya H, Süner A, Köroğlu S, Akçay A, Türkbeyler İ H, Köleoğlu M. Heart rate variability in familial Mediterranean fever patients. Eur J Rheumatol. 2014;1(2):58-61.

133. Evrengül H, Yüksel S, Doğan M, Gürses D, Evrengül H. Deteriorated Systolic Blood Pressure Recovery and Heart Rate Recovery After Graded Exercise in Children With Familial Mediterranean Fever. Arch Rheumatol. 2017;32(3):244-9.
134. Fidanci K, Gulgun M, Demirkaya E, Acikel C, Kilic A, Gok F, et al. Assessment of autonomic functions in children with familial Mediterranean fever by using heart rate variability measurements. Int J Rheum Dis. 2017;20(12):2086-92.
135. Şahin M, Kır M, Makay B, Keskinoğlu P, Bora E, Ünsal E, et al. Cardiac autonomic functions in children with familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol. 2016;35(5):1237-44.
136. Klein I. Colchicine stimulates the rate of contraction of heart cells in culture. Cardiovasc Res. 1983;17(8):459-65.
137. Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, Sabo E, Shaviv N, Gaitini L, et al. Cardiovascular reactivity score for the assessment of dysautonomia in familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2004;24(3):147-52.
138. Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, Rosner I, Sabo E, Shaviv N, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in familial Mediterranean fever. J Rheumatol. 2002;29(5):987-9.
139. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Naschitz S, Musafia-Priselac R, Shaviv N, et al. The head-up tilt test with haemodynamic instability score in diagnosing chronic fatigue syndrome. Qjm. 2003;96(2):133-42.
140. Renno-Busch S, Hildesheim H, van Uem JMT, Sünkel U, Röben B, Brockmann K, et al. Autonomic Symptoms in Older Adults Are Common and Associated With Health-Related Quality of Life. Front Neurol. 2021;12:757748.
141. Jarczok MN, Koenig J, Mauss D, Fischer JE, Thayer JF. Lower heart rate variability predicts increased level of C-reactive protein 4 years later in healthy, nonsmoking adults. J Intern Med. 2014;276(6):667-71.
142. Singh P, Hawkley LC, McDade TW, Cacioppo JT, Masi CM. Autonomic tone and C-reactive protein: a prospective population-based study. Clin Auton Res. 2009;19(6):367-74.
143. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, Sidney S, Liu K, Seeman T. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. Mol Med. 2007;13(3-4):178-84.
144. Altıntas D, Melikoglu MA. The frequency of fibromyalgia in familial Mediterranean fever and its impact on the quality of life. Int J Rheum Dis. 2022;25(10):1123-8.
145. Giese A, Örnek A, Kilic L, Kurucay M, Şendur SN, Lainka E, et al. Anxiety and depression in adult patients with familial Mediterranean fever: a study comparing patients living in Germany and Turkey. Int J Rheum Dis. 2017;20(12):2093-100.
146. Duruoz MT, Unal C, Bingul DK, Ulutatar F. Fatigue in familial Mediterranean fever and its relations with other clinical parameters. Rheumatol Int. 2018;38(1):75-81.
147. Escorihuela RM, Capdevila L, Castro JR, Zaragozà MC, Maurel S, Alegre J, et al. Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. J Transl Med. 2020;18(1):4.
148. Chalaye P, Goffaux P, Bourgault P, Lafrenaye S, Devroede G, Watier A, et al. Comparing pain modulation and autonomic responses in fibromyalgia and irritable bowel syndrome patients. Clin J Pain. 2012;28(6):519-26.

149. Tracy LM, Ioannou L, Baker KS, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Giummarra MJ. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. Pain. 2016;157(1):7-29.
150. Arslan D, Ünal Çevik I. Interactions between the painful disorders and the autonomic nervous system. Agri. 2022;34(3):155-65.
151. Ulas UH, Unlu E, Hamamcioglu K, Odabasi Z, Cakci A, Vural O. Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR interval analysis. Rheumatol Int. 2006;26(5):383-7.
152. Ozgocmen S, Yoldas T, Yigiter R, Kaya A, Ardicoglu O. R-R interval variation and sympathetic skin response in fibromyalgia. Arch Med Res. 2006;37(5):630-4.
153. Puri BK, Lee GS. Clinical Assessment of Autonomic Function in Fibromyalgia by the Refined and Abbreviated Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS 31): A Case-Controlled Study. Rev Recent Clin Trials. 2022;17(1):53-7.
154. Vincent A, Whipple MO, Low PA, Joyner M, Hoskin TL. Patients With Fibromyalgia Have Significant Autonomic Symptoms But Modest Autonomic Dysfunction. Pm r. 2016;8(5):425-35.

8. EKLER

EK-1: GÖNÜLLÜ OLUR VE ONAY FORMU

Kliniğimizde uygulanacak olan "**Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Otonomik Disfonksiyonun Araştırılması**" adlı çalışmaya sizi gönüllü olarak dahil etmek istiyoruz.

Bu çalışma neden yapılmaktadır?

Ailevi akdeniz ateşi (AAA) dünya genelinde yaklaşık 150 bin insanı etkileyen ailesel bir hastalıktır. Bu hastalıkta ateş, karın ağrısı ve göğüs ağrısı görülebilmektedir. Aynı zamanda deride döküntüler ve böbrekte problemler de görülebilmektedir. Tedavide ise hastalığı kontrol altına almak için çeşitli ilaçlar kullanılabilmektedir.

Diğer romatizmal hastalıklarda hastalığın getirdiği iltihabın kalp hastalıkları açısından risk oluşturduğu görülmüştür. Aynı zamanda bu hastalıklarda ve ailevi akdeniz ateşinde sinir sisteminin etkilenmesinin kalp hastalıkları açısından risk oluşturabileceği saptanmıştır.

Çalışmamızda hastalığınız ile ilgili sorular sorulacak, kullandığınız ilaçlar kaydedilecek, hastalığın yaşamınızı nasıl etkilediği sorgulanacak, sinir sisteminin etkilenip etkilenmediğini göstermek için de yine sorular sorulup sinir sistemi etkilenimine yönelik testler yapılacaktır. Çalışmanın amacı ailevi akdeniz ateşi hastalığınızla ilgili sinir sisteminde bir etkilenim olup olmadığını göstermektir.

Yukarıda anlattığımız çalışmamıza katılmama hakkınız bulunmaktadır. Ayrıca başlangıçta çalışmaya katılıp dilediğiniz zaman öncesinde haber vererek çalışmadan ayrılabilirsiniz. Çalışma süresince uygun koşullar oluşmadığı takdirde tarafımızca çalışmadan çıkarılabilirsiniz. Bahsi geçen durumlarda tedavi sürecinizde hiçbir aksaklık yaşanmayacak; tedaviniz devam edecektir. Çalışma süresince sizden hiçbir şekilde maddi destek talep edilmeyecek ve tarafımızca da maddi destek sağlanmayacaktır. Size ait toplanacak veriler sadece bu çalışmada kullanılacak ve kişisel gizliliğe titizlikle önem verilecektir.

Sayın **Dr. İmran KALKAN** tarafından Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda tıbbi bir

araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte**,** **Dr. İmran KALKAN**'a Fevzi Çakmak Mahallesi Muhsin Yazıcıoğlu Caddesi No:10 Pendik/İstanbul adresinden ve 02166254545/4289-1605-1611 numaralı telefon ile arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

EK-2: TAKİP FORMU

Hasta/Kontrol Adı-Soyadı:
TC Kimlik Numarası:
Telefon Numarası:
Doğum Tarihi/Yaş:
Cinsiyet:
Boy:
Kilo:
VKİ:
Öğrenim Durumu:
Medeni Durum:
Hastalık Süresi:
Aile Öyküsü:
Atak Bulguları:
Son 1 yıldaki atak sayısı:
Genetik analiz sonucu:
Amiloidoz durumu:
Kullanılan İlaçlar:
Laboratuvar sonuçları:

COMPASS-31 skoru	
Normal solunum ile RRİD	
Derin solunum ile RRİD	
Derin solunum-normal solunum	
Derin solunum/normal solunum	
30:15 oranı	
SDY	
Ayakta kalmaya kan basıncı cevabı	
Sabit el kavramaya kan basıncı cevabı	
Sİİ skoru	
FMF-YK skoru	
Pras hastalık şiddet skoru	
HADÖ skorları	
JUÖ skoru	
YŞÖ skoru	
FIRST skoru	