

Romatoit artritli hastalarda kardiyak sempatovagal aktivitenin kalp hızı değişkenliği ile değerlendirilmesi

The assessment of cardiac sempatovagal activity by heart rate variability in patients with Rheumatoid Arthritis

Figen Ceylan Çevik¹, Selma Yazıcı², Ali Fuad Kara³, Zuhâl Atılgan⁴, Habib Çil⁵,
Ebru Tekbaş⁶, Remzi Çevik⁷, Mehmet Tahtasız⁸, A. Jale Saraç⁹

^{1,2,7,8,9} Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Diyarbakır, Türkiye

^{3,4,5,6} Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Diyarbakır, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 09.04.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 18.08.2010

ÖZET

Amaç: Romatoit artrit (RA) inflamatuvar strese bağlı sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış ve buna bağlı kalp hızı değişkenliğinde bozulma olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada RA'lı hastalarda kalp hızı değişkenliği (KHD) gibi noninvaziv elektrofizyolojik parametreler aracılığıyla kardiyak sempatovagal aktivite değerlendirildi.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya 49 RA'lı hasta ve benzer yaşta 28 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Tüm bireylerin klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirildi ve hepsine 24 saatlik Holter elektrokardiografik monitörizasyon yapıldı.

Bulgular: Hasta grubunda minimal, maksimal ve ortalama kalp hızları kontrol grubuna kıyasla oldukça anlamlı düzeyde yüksek ve ortalama RR intervali de anlamlı düzeyde düşük bulundu. Ek olarak, zaman bağımlı KHD parametreleri arasında SDNN, SDANN ve triangular indeks anlamlı düzeyde düşük saptandı. (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.01$). Korelasyon analizinde herhangi bir KHD parametresi ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve aktivitesi, inflamasyon belirteçleri, supraventriküler ya da ventriküler ekstrasistol sayısı (VES) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yalnızca pN50, SDANN ve RMSDD ile VES arasında anlamlı ve negatif bir ilişki saptandı. Fakat multivaryans analizde bu parametreler arasında bağımsız bir ilişki gösterilemedi.

Sonuç: RA'lı hastalarda KHD gibi noninvaziv parametrelerin geleneksel risk faktörlerine ek olarak kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi ve ani kardiyak ölüm riskinin öngörülmesinde ılımlı bir rolü olabilir. Fakat daha kesin yarıya varılabilmesi için farklı hasta gruplarını içeren, daha geniş ve uzun dönemli çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Romatoit artrit, kardiyak sempatovagal aktivite, kalp hızı değişkenliği

ABSTRACT

Objectives: It has been reported that increased sympathetic nerve system activity due to inflammatory stress and it cause disturbance of heart rate variability (HRV) in rheumatoid arthritis (RA). In this study, it was assessed cardiac sempatovagal activity by noninvasive parameters such as HRV in patients with RA.

Materials and methods: 49 patients with RA and age-matched 28 healthy subjects as control group were enrolled to this study. Clinical and laboratory parameters of all subjects were assessed and 24-hour electrocardiographic Holter monitoring were performed to all of them.

Results: Minimum, maximum and mean heart rate were significantly higher while mean RR interval were significantly lower in patients with RA when compared with controls. In addition, among time domain HRV parameters, SDNN, SDANN ve triangular index were significantly lower in patients with RA ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.01$, respectively). In correlation analysis, it was not found a significant association between HRV parameters and age, sex, duration and activity of disease, inflammatory markers, supraventricular or ventricular extrasystole (VES). There were only significant negative associations between VES and pN50, SDANN and RMSDD. But, there was no independent correlation between these parameters.

Conclusion: Non-invasive parameters such as HRV may have a modest role in assessment of cardiovascular risk and prediction of sudden cardiac death risk, in addition to the traditional risk factors, in patients with RA. However, to reach to the more accurate decision, there are need to carry out larger and long term studies which include different patients groups

Key words: Rheumatoid arthritis, cardiac sempatovagal activity, heart rate variability

GİRİŞ

Romatoid artritli (RA) ölümler başlıca kardiyovasküler (KV) nedenlere bağlı olup ani ölüm sıklığında da artış bulunmuştur.¹⁻³ RA'lı hastaların %10'unda değişen derecelerde kalp blokları (en sık 1°) görülmekte olup iletim sistemi anormallikleri genellikle romatoid nodüllere, amiloidozis, aort veya mitral kapaktaki inflamasyonun iletim sistemine kadar uzanmasına ve amiloidozise bağlıdır.^{4,5} Fakat RA'de KV morbidite ve mortalitedeki artış bilinen klasik KV risk faktörleri ile tam olarak açıklanamadığından riskin değerlendirilmesinde ve KV tutulumunun erken tanısında yeni metotlara ve parametrelere gereksinim duyulmaktadır.

Kalp hızının normal sınırlar içindeki değişkenliği sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengeye bağlı olup kalp hızındaki yüksek değişkenlik sağlıklı bireylerde otonomik kontrol mekanizmasının iyi işlediğinin önemli bir göstergesidir.⁶ Aksine kalp hızı değişkenliğinde (KHD) azalma birçok hastalıkta kötü sonuçların güçlü bir öngördürücüsüdür.⁷⁻⁹ Nitekim önceki çalışmalarda KHD azalması ya da sempatovagal dengenin kaybının (sempatik aktivitede artma veya parasempatik aktivitede azalma) miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin bağımsız ve güçlü bir prediktörü olduğu aynı zamanda kalp yetmezlikli ve diyabetik nöropatili hasta gruplarında da prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁻¹³ Aksine vagal sistemin baskın oluşu koruyucu ve antifibrilator etkiye sahip bulundu.¹⁰ Dolayısıyla geleneksel testlerle karşılaştırıldığında KHD kardiyovasküler fonksiyonun sempatovagal modülasyonunu daha kantitatif ve kalitatif değerlendirmeye izin veren ve dolayısıyla otonomik disfonksiyonu erken saptamada pratik, kolay uygulanabilir ve noninvaziv bir metodur.^{6, 14, 15} Fakat RA'lı hastalarda KHD parametreleri ile ilgili çok az sayıda çalışma mevcut ve bunlarda da sonuçlar çelişkili olup KHD'deki artışın gerek ventriküler aritmi gerek kardiyak mortalite riskinde artışla ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır.¹⁶⁻¹⁹ Bu çalışmada 24 saatlik Holter elektrokardiyografi kayıtlarından elde edilen KHD parametreleri ile kardiyak sempatovagal aktivite değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu seçimi

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon klinik ve polikliniğine başvuran, bilinen bir kalp hastalığı olmayan ve 1987 ACR kriterlerine göre kesin RA tanısı konan 49 hasta ve benzer yaşta 28 tane sağlıklı kişi üzerinde yapıldı.²⁰ Tüm bireylerin detaylı bir öyküsü alındıktan ve tam bir klinik muayenesi yapıldıktan sonra EKG kayıtları alındı. Hepsinin C-reaktif protein (CRP), lateks, tam kan, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol tetkikleri yapıldı. RA'lı hastalar rutin poliklinik kontrollerinde görülenler arasından; kontrol gurubu ise hasta ile birlikte gelen ve bilinen bir hastalığı olmayan hasta yakınlarından veya sağlıklı hastane çalışanları arasından seçildi. Akut romatizmal ateş öyküsü, hipertansiyon, kardiyomyopati, konjenital kalp hastalıkları, periferik damar hastalığı, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, ritim bozuklukları, elektrolit bozuklukları, antiaritmik ve psikotrop ilaç kullanımı, diabetes mellitus, santral sinir sistemi hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, tiroit hastalığı, malignensi, gebelik, solunum yetmezliği ve diğer romatizmal hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınanlarda çarpıntı, hipotansiyon, senkop, göğüs ağrısı ve dispne gibi KV sisteme ait semptomlar yoktu. RA'lı hastalarda, hassas ve şiş eklemlerin sayısı, sabah sertliği, sabah sertliğinin süresi, eklem deformiteleri, romatoid nodüller, serum romatoid faktör düzeyleri, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar kaydedildi. Tüm olgulardan çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair yazılı onay alındı.

Hastalık Aktivasyon Kriterleri

Hastalık aktivitelerinin tespiti için 28 eklemi değerlendiren hastalık aktivite skorlaması DAS 28 skoru kullanıldı. Bu indeks için hastaların iki taraflı omuz, dirsek, el bileği, MKF, PIF, 1. karpometakarpal, başparmak interfalangeal ve diz eklemlerinden hassas (hassas eklem sayısı: HES) ve şiş (şiş eklem sayısı: ŞES) olanlar belirlenerek total sayı kayıt edildi. Hastaların aynı dönemde bakılmış ESH değerleri kaydedilerek aşağıdaki formül ile DAS28 skoru her hasta için bilgisayarla hesaplandı:

$$DAS28 = 0,56X\sqrt{(HES)} + 0,28X\sqrt{(\text{ŞES})} + 0,70\ln(ESH) + 0,014X(GAS)$$

DAS 28 skoruna göre; 2.6'nın altı remisyon, 2.6-3.2 arası düşük, 3.2-5.1 arası orta ve 5.1'in üstü ağır hastalık aktivitesi olarak kabul edildi.

Doppler Ekokardiografik Değerlendirme

Tüm bireylerde sol lateral pozisyonda, standart 2 boyutlu ve M-mod kayıt yapabilen SONOS 7500 model cihaz ile 2.5-3.25 MHz transüder kullanılarak, Amerikan Kardiyoloji Cemiyetinin önerilerine göre ekokardiografik (EKO) değerlendirme yapıldı.²¹ Perikardiyal yapı ve kapak incelemeleri için, parasternal uzun aks, kısa aks ve apikal 4 ve 2 boşluk pencereleri kapsayan iki boyutlu ve M-mod EKO çalışması yapıldı. Doppler EKO incelemesi ile sol ventrikül lateral duvar erken ve geç diyastolik dalga oranı (E/A), interventriküler septum diyastolik ve sistolik çap (İVSDd ve İVSSd), sol ventrikül diyastolik ve sistolik çap (LVDD ve LVSD), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve sol ventrikül myokard performans indeksi (LVMPİ) parametreleri değerlendirildi.

Kalp Hızı Değişkenliği Analizi

Bu çalışmada KHD parametrelerini analiz etmek için zaman bağımlı ölçümler kullanıldı. Holter kayıtlarının 24 saat boyunca kalp hızında ne kadar değişkenlik olduğunu belirten zaman bağımlı analizi 24 saat boyunca kaydedilen tüm RR intervallerindeki değişimlerin istatistiksel analizleri ile elde edildi. Bu çalışmada zaman bağımlı KHD parametrelerinden ortalama kalp hızı (KH), 24 saat içindeki tüm normal sinus RR intervallerinin standart deviasyonu (SDNN), 24 saatlik kayıt boyunca her 5 dakikalık segmentlerde normal sinus RR intervallerinin ortalamasının standart deviasyonu (SDANN) ve normal sinus RR intervallerinde ardışık değişimlerin ortalama karekökü (RMSSD) ve aralarında 50 ms'n'den fazla fark bulunan ardışık RR interval çiftinin yüzdesi (PNN50) parametreleri kullanıldı.^{6,22} Hasta dışlanımında Holter EKG kriterleri olarak artefakt varlığı, 200'den fazla atriyal veya ventriküler prematüre atım bulunması, 2 saniyeden uzun duraklama olması ve herhangi bir düzeydeki atriyoventriküler (AV) blok olması (sadece uyku esnasında olsa bile) kabul edildi. Ayrıca 2° Mobitz tip I AV blok bulunan hastalar KHD analizi esnasında R-R intervalinde değişikliğe neden olacağı için çalışma dışı bırakıldı.

di. Ancak sporadik olarak gözlenen atriyal ektoşik atımlar dışlanma kriteri olarak değerlendirilmedi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 15.0 analiz programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Değişkenlerin standart dağılımları, sıklık ve yüzdeleri hesaplandı. Gruplar arasında eşit dağılıma sahip olan değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi, değişken dağılım oranına sahip olanlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çeşitli klinik parametre ve kardiyak yapı/fonksiyon parametreleri arasındaki olası ilişkiler parametrik ve nonparametrik korelasyon testleri (Pearson veya Spearman) ve multivaryans analizleri ile incelendi. P değeri 0.05 altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her iki grubun demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri Tablo 1' de gösterilmiştir. Yaş ortalaması, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, alkol kullanımı, lipit parametreleri ve hematokrit ve beyaz küre sayıları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Beklenildiği gibi RA grubunda hemoglobin değerleri düşük platelet sayısı, romatoid faktör (U/L), eritrosit sedimentasyon hızı, CRP değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Zaman bağımlı KHD parametreleri arasında SDNN, SDANN ve triangular indeks kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptandı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.01$). (Tablo 2).

Korelasyon analizinde herhangi bir KHD parametresi ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve aktivitesi, inflamasyon belirteçleri, supraventriküler ya da ventriküler ekstrasistol sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yalnızca pNN50, SDANN ve RMSDD ile VES arasında anlamlı ve negatif bir ilişki saptandı (sırasıyla $r=-0.371$; $p=0.016$, $r=-0.440$; $p=0.004$, $r=0.36$; $p=0.019$). Fakat multivaryans analizde ise bu parametreler arasında bağımsız bir ilişki gösterilemedi. Ayrıca sigara içen kişi sayısı az (RA'lı hasta grubunda 16, kontrol grubunda 11 kişi) ve her iki grupta da multivaryans analizde KHD parametreleri sigara içimi arasında bağımsız bir ilişki saptanmadı.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri

	Romatoid Artrit (n=49)	Kontrol (n=28)	P
Yaş (yıl)	44.7 ± 15.4	43.6±7.7	AD
Cinsiyet dağılımı (Kadın, %)	81.6	39.3	AD
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27.6 ± 5.9	26.33 ± 4.1	AD
Sigara kullanımı (%)	22.4	21.4	AD
Alkol Kullanımı (%)	4	7	AD
Romatoid Faktör (U/L)	159.4±366.1	20.1±0.52	<0.05
Eritrosit Sedimentasyon hızı (mm/h)	34.4±24.0	8.3±6.3	<0.01
C-reaktif protein (CRP, mg/dl)	34.7 ±38.3	3.7±3.3	<0.01
Beyaz Küre (10 ³ /micL)	10.7 ±13.2	7.5 ± 1.9	AD
Hemoglobin (mg/dl)	12.5 ± 1.4	13.3 ± 1.2	<0.05
Hematokrit (%)	36.6 ± 4.1	37.8 ± 7.0	AD
Platelet sayısı (10 ³ /micL)	290.8 ± 113.5	222.8 ± 45.6	<0.01
Trigliserit (mg/dl)	127.9 ± 93.1	168.1± 99.7	AD
Total Kolesterol (mg/dl)	186.0 ± 43.8	186.0 ± 35.6	AD
HDL- Kolesterol (mg/dl)	50.4 ± 17.2	47.7 ± 10.4	AD
LDL- Kolesterol mg/dl)	110.1 ± 34.4	105.7 ± 26.9	AD
Alkalin fosfat U/l	78.0 ± 26.8	71.1 ± 19.7	AD
İlk şikayetlerin başlama süresi (yıl)	6.7 ± 6.1	-	-
Tanı süresi (yıl)	4.5 ± 4.5	-	-
Sabah sertliğinin süresi (dk)	121.6 ± 77.7	-	-
VAS ağrı skoru (0-100)	60.5 ± 29.7	-	-
Hastanın global değerlendirmesi (0-100)	57.8 ± 28.7	-	-
Doktorun global değerlendirmesi (0-100)	53.5 ± 27.2	-	-
Yorgunluk derecesi (0-100)	57.5 ± 30.2	-	-
Hassas eklem sayısı	9.2 ± 8.5	-	-
Şiş eklem sayısı	4.4 ± 6.3	-	-
DAS28	4.9 ± 1.8	-	-

AD: Anlamlı değil

Tablo 2. Gruplarda Holter Elektrokardiyografik, KHD ve EKO parametrelerinin karşılaştırılması

	Romatoid Artrit (n=49)	Kontrol (n=28)	P
Ortalama kalp hızı (vuru/dk)	84.5 ± 8.1	77.9 ± 7.9	<0.01
Minimal kalp hızı (vuru/dk)	53.2 ± 7.4	46.7 ± 6.0	<0.01
Maksimal kalp hızı (vuru/dk)	162.5 ±13.1	156.2 ±11.7	<0.05
Ortalama RR (sn)	0.85 ± 0.4	0.88 ± 0.4	<0.01
Ventriküler ekstrasistol sıklığı	25.8 ± 98.4	26.0 ± 76.7	AD
Supraventriküler ekstrasistol sıklığı	54.5 ± 208.4	24.6 ±103.2	AD
SDNN (msn)	121.8 ± 33.5	147.1 ± 65.8	<0.05
SDSD (msn)	33.7 ± 25.5	44.7 ±78.7	AD
SDANN (vuru/msn)	113.0 ± 33.7	139.9 ±58.4	<0.05
RMS-SD (msn)	39.0 ± 29.5	54.3 ± 84.9	AD
pNN50 (%)	7.7 ± 9.7	9.6 ± 9.1	AD
Triangular index (HRV indeksi)	31.8 ± 9.1	36.6 ±10.1	<0.05
SDNN indeksi	39.5 ±15.7	52.9 ± 44.7	0.05
E/A dalgası oranı	1.15 ±0.6	1.34 ± 0.6	AD
İVSDd (mm)	0.98 ±0.19	1.03 ± 0.12	AD
İVSSd (mm)	1.27±0.18	1.25 ± 0.10	AD
LVDD(mm)	4.51±0.38	4.47± 0.3	AD
LVSD (mm)	3.34±0.37	3.37± 0.37	AD
LVEF (%)	62.4±12.3	63.7± 2.15	AD
Miyokardiyal performans indeksi	0.45±0.10	0.45 ± 0.05	AD

AD: Anlamlı Değil

TARTIŞMA

Kalbin otonomik kontrolü dolayısıyla kalp hızı ve kalp hızındaki değişiklikler (kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi) sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge tarafından sağlanmaktadır. DM, miyokard infarktüsü, kardiyomiyopati ve/veya kalp yetersizliği gibi birçok hastalıkta bu denge etkilenmekte ve kardiyak otonomik disfonksiyon ortaya çıkmaktadır. Bu da kalpte ölümcül ritim bozukluklarının (spontan ventriküler ve atriyal aritmiler) oluşmasına zemin hazırlamaktadır.⁷⁻¹³ KHD parasempatik ve sempatik sistemin kalp üzerine olan etkilerini ve bu sayede kardiyovasküler olay veya ölüm riskini ortaya koymak amacıyla yeni kullanıma giren bir nonivaziv bir parametredir.

Yakın zamanda Riise ve ark.nın çalışmasında RA'da ölüm nedenlerini araştıran uzun dönemli takip çalışmasında kontrollere göre RA'lı hastalarda daha fazla ani ölüm olduğu ve bunlardaki ölümlerin %11.3'ünün ani ölüm şeklinde olduğu saptanmıştır.² Dolayısıyla bu hastalarda da ani ölümün öngörülmesine KHD'nin değerlendirilmesi yoluyla katkıda bulunulabileceği düşünülmüştür. Bunu destekler şekilde Maule ve ark. da RA hastalarında otonom sinir sistemi fonksiyonlarında bozukluk saptamış ve bu otonom disfonksiyonun patogeneğinde otonom sinir sistemi yapılarına karşı gelişen otoantikörlerin bir rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir.¹⁷ Daha önce SLE, sistemik skleroz gibi sistemik otoimmün hastalıklarda KHD'de anlamlı bir azalma olduğu birkaç çalışmada bildirilmiştir.^{23, 24} Benzer şekilde RA'nın santral ve periferik sinir sistemini tuttuğu iyi bilinmesine ve otonom sinir sisteminde dengesizliğe yol açabilmesine karşın bu konuda çelişkili sonuçlar içeren sadece birkaç çalışma vardır.¹⁶⁻¹⁹ Lauthernoo ve ark. standart kardiyovasküler refleks testleri aracılığıyla kalp hızı cevabında azalma olduğunu göstermişlerdir. Fakat bu çalışmada RA hastalarında azalmış kalp hızı cevabı ile hastalık süresi, şişkin eklem sayısı, ESH ve RF arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanamamıştır.¹⁶ Buna benzer şekilde Evrengül ve ark. da 42 RA'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada sempatik aktivitede artış olduğunu bunun RA'da ventriküler taşiaritmi gelişiminde dolayısıyla da hastalıkta ortaya çıkan ani ölümden dolayı rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Fakat bu çalışmada da hastalığın süresi, evresi, klinik aktivite ölçütleri ve ESH gibi inflamasyon belirteçleri ile

KHD parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.¹⁸ Daha yakın zamanda Anichkov ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise KHD parametrelerinden SDNN'nin geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak hastalık aktivitesi ile ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada SDNN'nin inflamasyon belirteçlerinden lökosit sayısı ile de bağımsız ilişkisi olduğu saptanmıştır.¹⁹ Bizim çalışmamızda da bu çalışmaların sonuçları ile genel olarak uyumlu olacak şekilde RA'lı hastalarda 24 saatlik Holter kayıtlarında minimal, maksimal ve ortalama kalp hızları kontrol grubuna kıyasla oldukça anlamlı düzeyde yüksek ve ortalama RR intervali de anlamlı düzeyde düşük bulundu. Zaman bağımlı KHD parametrelerinden SDNN, SDANN, SDNN indeksi, RMSDD, pNN50, Triangular indeks ise kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır. Fakat bu parametrelerden sadece SDNN, SDANN ve Triangular indeksteki farklar istatistiksel anlamlılığa sahipti. Yapılan korelasyon analizinde herhangi bir KHD parametresi ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, evresi ve aktivitesi (DAS skoru, şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı), inflamasyon belirteçleri (CRP, WBC, RF, ESH), ventriküler ya da supraventriküler ekstrasistol sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yalnızca pNN50, SDANN ve RMSDD ile VES arasında anlamlı negatif bir ilişki saptandı. Fakat multivaryans analizde bu parametreler arasında bağımsız ve anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Azalmış KHD genellikle sempatik sistem aktivitesinde göreceli artış ve sinüs düğümünün vagal aktivitesinde azalmaya işaret etmekte bu da otonomik disfonksiyon ve inflamasyon arasındaki ilişki ile açıklanabilmektedir.²⁵ Otonom sinir sistemi inflamatuvar refleksle sitokin üretimini düzenlemektedir.²⁶ Bazı çalışmalarda çeşitli hasta gruplarında otonomik ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin varlığı rapor edilmiştir. Sajadieh ve ark. sağlıklı bir kohort populasyonunda SDNN'deki azalma ve subklinik inflamasyon belirteçleri (CRP ve lökosit sayısı) arasında anlamlı bir ilişkinin varlığını bildirmiştir.²⁷ Başka bir çalışmada ise koroner arter hastalığı olan kadınlarda KHD parametreleri ile IL-6 düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.²⁸ Hastalık süresi ve aktivitesi ile KHD arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren Anichkov ve ark.nın çalışmasını destekler şekilde Dekkers ve ark.da aktif hastalık döneminde olan erken RA'lı hastalarda sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış olduğunu rapor etmişlerdir.²⁹ Bu çalışmada yazarlar RA hastaları ve kon-

trollerin günlük aktivitelerinin benzer olmasına karşın KHD ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda fiziksel kondisyon eksikliği ile kısmen açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Dekkers ve ark. sabah sertliği ile sempatik sistem aktivitesindeki artış arasında bir ilişki saptamış olup bunu RA'de inflamatuvar strese bağlı sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artışa bağlamışlardır.²⁹ Diğer taraftan KHD'nin hastalık süresi ile pozitif ama hastalık aktivitesi ile negatif ilişkisi sempatik sinir sisteminin RA'daki dual rolü ile açıklanabilir. Hastalığın erken döneminde sempatik sinir sistemi proinflamatuvar rol oynamakta oysaki geç dönemde ise antiinflamatuvar etkisi ortaya çıkmaktadır.³⁰

Önceki çalışmalarda KHD'nin yaş, cinsiyet ve 24 saatlik kalp hızı ortalaması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{31, 32} Bununla birlikte bazı çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da KHD parametreleri ile yaş ve cinsiyet arasında bağımsız bir ilişki saptanmadı. Bu kısmen bizim ve diğer çalışmalarda populasyonun küçük ve kadın ağırlıklı oluşu ile açıklanabilir. Stein ve ark. genç (26-42 yıl) ve yaşlı (64-76 yıl) populasyonlarda uzun dönem KHD parametrelerini karşılaştırmış ve arada fark olmadığını bildirmişlerdir.³³ Bizim hasta grubunun yaş ortalaması 44 (19-76 yıl) olup benzer şekilde hastalar gruplandırıldığında da KHD parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak bizim çalışmamızda Sandu ve ark.³⁴ ile Anickhov ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde RA'li hastalarda KHD parametreleri ile yaş arasında bağımsız bir ilişki bulunmamasına karşın sağlıklı bireylerde anlamlı olmayan hafif bir negatif eğilim saptandı.

Yüksek dereceli inflamasyonun RA'li hastalarda KV morbidite ve mortalitenin tahmin edilmesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.³⁵ Elde edilen kanıtlar ciddi inflamasyonun endotelial fonksiyon üzerine olumsuz etkisi olduğunu ve küçük aterosklerotik plakları rüptüre daha eğilimli hale getirebileceğini göstermiştir.^{36, 37} Mevcut bazı çalışmalar ve bizim bulgularımız potansiyel diğer bir mekanizmanın ciddi inflamasyonun KV istenmeyen olay ve ani ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinen KHD'de de bozulmaya yol açması olabileceğini düşündürmektedir.

RA'da KV morbidite ve mortalitedeki artışın bilinen klasik KV risk faktörleri ile tam olarak açıklanamaması risk değerlendirilmesinde yeni metotlara gereksinim doğurmaktadır.¹⁹ Önceki bazı

yayınlarında hem geleneksel hem de yeni risk faktörleri kullanılarak, RA'da KV riski azaltmak amacıyla algoritmeler hazırlanmış olup bu bağlamda KHD'nin de KV hastalık riski değerlendirmesinde ek bir katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.^{19, 38} Bu kanıyı destekler şekilde Lombardi ve ark. ani ölüm riskine sahip bireylerin sempatik aktivasyon ve subklinik inflamasyon parametrelerinin kombine kullanılarak tanınabileceğini ileri sürmüşlerdir.³⁹ Benzer şekilde Shehab ve ark. yaptıkları çalışmada kalp yetmezlikli hastalarda aynı kişide gözlenen otonomik disfonksiyon ve inflamasyondaki artış ile ani ölümün öngörülebileceği sonucuna varmışlardır.⁴⁰ Dolayısıyla KHD, RA hastalarında KV hastalık riskinin değerlendirilmesinde kombinasyona ilave edilmesi gereken yeni bir parametre olabilir. Bu sonuçları kısmen destekler şekilde bizim çalışmamızda da KHD parametrelerinden pNN50, SDANN ve RM-SDD ile VES sayısı arasında bağımsız olmasa da anlamlı bir ilişki saptandı.

Sonuç olarak çalışmamız normal sağlıklı bireylere göre RA hastalarında KHD'de artışı göstermesi yönüyle önceki çalışmaların bulgularını desteklemektedir. Bu bulgulara dayanarak ortalama kalp hızı ve KHD gibi noninvaziv parametrelerin RA'li hastalarda geleneksel risk faktörlerine ek olarak kardiyovasküler olay riskinin değerlendirilmesi ve ani kardiyak ölüm riskinin öngörülmesinde ılımlı bir rolünün olabileceği söylenebilir. Fakat daha kesin kanıya varmak için farklı hasta gruplarını içeren, geniş hasta populasyonuna sahip, prospektif ve uzun dönemli çalışmalardan elde edilebilecek daha net kanıtlara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın Sınırlılıkları: Öncelikle RA'de KHD üzerine etkili olduğu bilinen iskemik kalp hastalığını dışlamak için altın standart halen koroner anjiyografi yapılmasıdır. Biz bunun yerine yakınması olan hastaları egzersiz stres testi ile değerlendirdik. Bizim ve diğer çalışmaların ortak ve önemli bir kısıtlılığı da otonomik disfonksiyona yol açması muhtemel birçok subklinik endokrinolojik hastalığın KHD'yi etkileyebilmesine karşın bunların tamamen dışlanamayışıdır. Ayrıca bu konudaki çalışmaların bizimkinde olduğu gibi kesitsel oluşu nedeniyle sebep-sonuç ilişkisine yönelik bir kanıya varılamamaktadır. Son olarak gerek bizim gerek bu konudaki diğer çalışmaların hasta sayısının nispeten az oluşu ve KHD'de diğer metod olan frekans bağımlı KHD parametrelerinin kullanılmayışı da birer eksiklik olarak ifade edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wallberg Jonsson S, Ohman MI. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive Rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 445-51.
2. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT Haga HJ, Arnesen E. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001; 20:123-7.
3. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomäki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1065-7.
4. Mandell BF, Hoffman GS. Rheumatic Diseases and the Cardiovascular System. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Eds.). *Braunwald's Heart Disease, a textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 2101-16.
5. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 402-11.
6. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127:420-4.
7. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980; 193:95-108.
8. Kleiger RE, Miller JP et al. Multicentre post infarction research group, Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59 :256-262
9. Malliani A, Lombardi F, Pagani F et al. Power spectral analysis of cardiovascular variability in patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5:274-86.
10. Pumpura J, Howarka K, Groves D et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol* 2002; 84:1-14.
11. Kao T, Hsiao HC, Chiu HW et al. The relationship of late potentials to assessment of heart rate variability in post-infarction patients. *Int J Cardiol* 2000;74:207-14.
12. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UKHEART). *Circulation* 1998; 98:1510-6.
13. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991;79:495-502.
14. Malpas SC, Gordon LP. Circadian variation of heart rate variability. *Cardiovasc Res* 1990;24:210-213
15. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiology* 1998; 13: 36-44.
16. Louthrenoo W, Ruttanaumpawan P, Aramrattana A, Sukitawut W. Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *QJM* 1999; 92:97-102
17. Maule S, Quadri R, Mirante D et al. Autonomic nervous dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: possible pathogenic role of autoantibodies to autonomic nervous structures. *Clin Exp Immunol* 1997;110:423-7.
18. Evrengul H, Dursunoglu D, Cobankara V et al. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2004;24:198-202.
19. Anichkov DA, Shostak NA, Ivanov DS. Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Pract*, 2007, 61: 777-83.
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
21. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, et al. Report of the American society of echocardiography committee on nomenclature and standards in two dimensional imaging. *Circulation* 1980; 62: 212-7.
22. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
23. Ferri C, Emdin M, Giuggioli D et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: time and frequency domain 24 hour heart rate variability analysis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 669-676
24. Laversuch CJ, Seo H, Modarres H, Collins DA, McKenna W, Bourke BE. Reduction of heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 1540 -4.
25. Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 245-9.
26. Czura CJ, Tracey KJ. Autonomic neural regulation of immunity. *J Intern Med* 2005; 257: 156-66.
27. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 363-70.
28. Janszky I, Ericson M, Lekander M et al. Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease. *J Intern Med* 2004; 256: 421-8.
29. Dekkers JC, Geenen R, Godaert GL, Bijlsma JW, van Doornen LJ. Elevated sympathetic nervous system activity in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis with active disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 63 -70.
30. Straub RH, Harle P. Sympathetic neurotransmitters in joint inflammation. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 43-59.
31. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 593-601
32. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:381-5.
33. Stein PK, Kleiger RE, Rottman JN. Differing effect of age on heart rate variability in men and women. *Am J Cardiol* 1997; 80: 302-5.
34. Sandhu V, Allen SC. The effects of age, seropositivity and disease duration on autonomic cardiovascular reflexes in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 740-5.
35. Dessen PH, Joffe BI. When is a patient with rheumatoid arthritis at risk for cardiovascular disease? *J Rheumatol* 2006; 33: 201-3.
36. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how 'high-grade' systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108: 2957-63.
37. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 31-5.
38. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1473-82.
39. Lombardi F. Sympathetic activation and sub-clinical inflammation: a new combination to identify high-risk subjects. *Eur Heart J* 2004; 25: 359-60.
40. Shehab AM, MacFadyen RJ, McLaren M, Tavendale R, Belch JJ, Struthers AD. Sudden unexpected death in heart failure may be preceded by short term, intraindividual increases in inflammation and in autonomic dysfunction: a pilot study. *Heart* 2004; 90: 1263-8.