



T. C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**ÇARPINTI ŞİKAYETİ OLAN BRUSSELLA HASTALARININ KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİ VE VENTRİKÜL REPOLARİZASYON
İNDEKSLERİNİN İNCELENMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. OKAN TANRIVERDİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. SERDAR TÜRKMEN

ADYAMAN

2020

ONAY SAYFASI

Doç.Dr. Serdar TÜRKMEN danışmanlığında Ass. Dr. Okan TANRIVERDİ tarafından yapılan **“Çarpıntı şikayeti olan brusella hastalarının kalp hızı değışkenliği ve ventrikül repolarizasyon indekslerinin incelenmesi”** başlıklı tez çalışması .../.../... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerdendirme sonucu jürimiz tarafından Kardiyoloji Ana Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen ğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../...

Prof. Dr.

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımı zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak; Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım ve tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam klinik şefim sayın Doç. Dr. Serdar Türkmen'e, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam sayın Doç. Dr. Lütfü Aşkın'a,

Diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma; değerli uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Okan TANRIVERDİ

İÇİNDEKİLER

ÖZET

SUMMARY

GİRİŞ VE AMAÇ

GENEL BİLGİLER

BRUSELLOZ

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

VENTRİKÜLER REPOLARİZASYON İNDEKSİ

GEREÇ VE YÖNTEMLER

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇLAR

KAYNAKLAR

EKLER

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I. Enfeksiyöz brusellaların ayırıcı özellikleri.....	14
Tablo II. Brusella türleri ve rezervuar hayvanlar	16
Tablo III. Bruselloz’ un farklı evrelerinde immunoglobulinler	24
Tablo IV. Non-komplike brusellozda primer tedavi	25
Tablo V. KHD zaman aralığı parametreleri	28
Tablo VI. KHD frekans parametreleri.....	30
Tablo VII. Çalışma popülasyonunun temel klinik ve laboratuvar özellikleri	38
Tablo VIII. Çalışma grubunun elektrokardiyografik parametreleri.....	39
Tablo IX. Çalışma grubunun kalp hızı değişkenliği.....	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil I. Brusellozda oluşan aglütinan ve blokan antikorlar	23
Şekil II. Aksiyon potansiyel fazları ve iyon değişimi.....	32
Şekil III. LF/HF oranı gece Tpe_cQT ilişkisi.....	41
Şekil IV. LF/HF oranı gündüz Tpe_cQT ilişkisi	42



KISALTMALAR

ANA: anti-nükleer antikor

BOS: beyin omurilik sıvısı

EKG: elektrokardiyogram

ELISA: enzime bağlı immünosorban analizi

GİS: gastrointestinal sistem

HF: yüksek frekans

KHD: kalp hızı değişkenliği

KKY: konjestif kalp yetmezliği

LF: düşük frekans

Mİ: miyokard enfarktüsü

MRG: manyetik rezonans görüntüleme

OSS: otonom sinir sistemi

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RF: romatoid faktör

RB: rose Bengal

SSS: santral sinir sistemi

STA: Standart tüp aglütinasyon

ST: Spot test

TNF: tümör nekroz faktörü

ULF: ultra düşük frekans

VLF: çok düşük frekans

ÖZET

Amaç: Bruselloz dünyadaki en yaygın zoonotik hastalıktır ve ortaya çıkan hastalık tüm insan organ sistemlerini içerebilir. Ayrıca, gelişmekte olan ülkelerde de dahil olmak üzere önemli bir ekonomik kayıp ve halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Tp-e aralığı ve Tp-e / QT oranı miyokardiyal repolarizasyon ve ventriküler aritmogenezisin değerlendirilmesinde yeni belirteçler olarak kabul edilmiştir. Önceki çalışmalar, sempatik kardiyak kontrol ve otonom dengesinin gösterilmesi için düşük frekanslı (LF) ve düşük/yüksek frekanslı (LF/HF) oranın yorumlanması üzerinde durmuşlardır. Bu çalışmada, bruselloz tanılı hastalarda kalp hızı değişkenliği parametreleri (KHD) ile ventriküler repolarizasyon indeksleri arasındaki ilişkiyi incelemek ve brusellanın otonomik sinir sistemi üzerine etkisini gözlemlemek ve aritmiye yatkınlık oluşturup oluşturmadığını anlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda, Ocak 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmamızda Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine çarpıntı şikayeti ile başvuran 50 bruselloz hastası ve 50 kontrol grubunda 24 saatlik holter ve elektrokardiyografi sonuçları incelendi. İki grubun kalp hızı değişkenliği, zaman ve frekans indeksleri karşılaştırıldı. Düzeltilmiş QT (QTc), Tp-e dispersiyonu, Tp-e aralığı, düzeltilmiş Tp-e ve Tp-e / cQT oranı 12 derivasyonlu elektrokardiyogramdan ölçüldü. Bu parametreler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 50 bruselloz tanılı hasta ile 50 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Brusella (+) grupta erkek oranı %56, kontrol grubunda ise bu oran %46 görüldü. QTd ölçümü dışında tüm ekokardiyografik repolarizasyon parametreleri brusella (+) grupta kontrol grubuna göre daha yüksek gözlemlendi ($p<0,005$). Çalışma grubunun kalp hızı değişkenliklerinde ise zaman indeksleri açısından gruplar arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,005$). Frekans analizlerinden ise gündüze ve gece LF/HF oranların her ikisi de brusella (+) grupta daha yüksek gözlemlendi ($p<0,001$). Gündüz ve gece LF/HF oranların her ikisi de Tpe_cQT ile kuvvetli ilişkili idi ($r=0,700$, $p<0,001$ ve $r=0,746$, $p<0,001$, sırasıyla).

Sonuç: Çalışmamız brusellalı hastalarda elektrokardiyografik olarak değerlendirilen Tp-e dispersiyon ve Tp-e/cQT oranının brusella hastalarında uzadığını göstermiştir. Bu

sonuçlar, brusella hastalarında subklinik kardiyak tutulumun göstergesi olabilir. Brusella gibi sistemik enfeksiyöz hastalıklar değişken sempatovagal dengeyle alakalı olup artmış LF/HF oranı brusella hastalarında sempatik sistem baskınlığının göstergesi olabilir. Bu nedenle, bu tür enfeksiyöz hastalıklar ventriküler aritmiler açısından bize göre daha yakından takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, Düzeltilmiş QT, Kalp hızı değişkenliği, LF/HF, Otonomik sinir sistemi, Tp-e dispersiyon, Tp-e/cQT



SUMMARY

Objective: Brucellosis is the most common zoonotic disease in the world, and the resulting disease can include all human organ systems. It has also become a major economic loss and public health problem, including in developing countries. Tp-e interval and Tp-e / QT ratio have been accepted as new markers in the evaluation of myocardial repolarization and ventricular arrhythmogenesis. Previous studies have focused on the interpretation of the low frequency (LF) and low / high frequency (LF / HF) ratio to demonstrate sympathetic cardiac control and autonomic balance. In this study, we aimed to investigate the relationship between heart rate variability parameters (HRV) and ventricular repolarization indices in patients with brucellosis, and to observe the effect of brucella on the autonomic nervous system and to understand whether it is predisposed to arrhythmia.

Material and Method: This study was carried out in the Department of Cardiology in Adıyaman University Training and Research Hospital between January 2019 and January 2020. In our study, the results of 24-hour holter and electrocardiography were examined in 50 brucellosis patients and 50 control groups who applied to the Adıyaman University Training and Research Hospital Cardiology Department polyclinic with palpitations. Heart rate variability, time and frequency indices of the two groups were compared. Adjusted QT (QTc), Tp-e dispersion, Tp-e interval, corrected Tp-e and Tp-e / cQT ratio were measured from 12-lead electrocardiograms. These parameters were compared between groups.

Results: The study included 50 patients with brucellosis and 50 healthy controls. The rate of males in the brucellosis group was 56% and in the control group it was 46%. Except for QTd measurement, all echocardiographic repolarization parameters were higher in the brucella (+) group than the control group ($p < 0.005$). There was no difference between the groups in terms of time domain indices in the heart rate variability of the study group ($p > 0.005$). From the frequency analysis, both daytime and nighttime LF / HF ratios were higher in the brucella (+) group ($p < 0.001$). Both day and night LF / HF ratios were strongly associated with Tpe_cQT ($r = 0.700$, $p < 0.001$ and $r = 0.746$, $p < 0.001$, respectively).

Conclusion: Our study showed that the ratio of Tp-e dispersion and Tp-e / cQT, which were evaluated electrocardiographically in patients with brucellosis, was prolonged in

brucellosis patients. These results may be indicative of subclinical cardiac involvement in brucella patients. Systemic infectious diseases such as brucella are related to variable sympathovagal balance, and an increased LF / HF ratio may be indicative of sympathetic system dominance in brucella patients. For this reason, such infectious diseases should be followed more closely in terms of ventricular arrhythmias in our opinion.

Keywords: Brucellosis, Corrected QT, Heart rate variability, LF / HF, Autonomic nervous system, Tp-e dispersion, Tp-e / cQT



Giriş ve Amaç

Bruselloz dünyadaki en yaygın zoonotik hastalıktır, vücut sıvıları, idrar, enfekte koyunların çiğ fetüsü, keçiler, sığırlar, domuzlar veya et yiyerek ortaya çıkabilen ve insanlara yayılabilen sistemik bir hastalıktır. (1). Zoonotik hastalıkların ciddi bir nedenidir ve Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde önemli bir ekonomik kayıp ve halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (2).

Şiddetli, klinik enfeksiyon nedeniyle hastalık ölümle sonuçlanabilir. Semptomlar; akut, subakut, kronik ve tekrarlayan şekilde gözlenir (3). Ayrıca, vakaların % 30' unda herhangi bir organ sistemi tutulumu olmadan lokal enfeksiyonlar gözlenmiştir (2,4). Lokal enfeksiyonlar hematoloji, ürogenital sistem, gastrointestinal sistem ve sinir sistemi tutulumu şeklinde görülebilir, en yaygın olanı kemik ve eklem enfeksiyonlarıdır (1,5-7). Bruselloz tüm eklemleri etkileyebilse de, çoğunlukla, kalça, omuz, diz, bilek ve ayak bileklerini içerir. Spondilit, brusellozdaki en ağır kemik ve eklem tutulumlarından biridir. Raporlara göre, brusellozlu hastaların % 2-58 oranında spondilit hastalarda gözlenmiştir (2,8,9).

Hematolojik tutulum lökopeni, anemi ve trombositopeni olarak gözlenir ve pansitopeni nadir görülen bir bulgudur. Uygun tedavi ile brusellozda pansitopeni kısa sürede kaybolabilir. Bruselloz bazen nütropeni de gözlenebilir (2, 5, 8).

Otonom sinir sistemi (OSS) aktivitesi genellikle bir dizi kardiyovasküler otonom fonksiyon testi ile ölçülür. Kalp hızı değişkenliği (KHD), kalp atış hızının nöronal regülasyonunu ölçen, kullanımı kolay, invaziv olmayan ve güvenilir bir göstergedir. Azalan KHD, eşlik eden otonomik disfonksiyonun tespitini sağlayabilir. Çalışmalar, azalmış KHD' nin kardiyovasküler hastalık mortalitesi ve morbiditesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu ilişkinin özellikle ani kardiyak ölüm ve aritmi sıklığının artmasıyla ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. KHD, ardışık kalp atışları arasındaki zaman değişkenliğini ifade eder. KHD analizindeki değişiklikleri tespit etmek için saatler veya günler içeren uzun süreli elektrokardiyogram (EKG) kaydı gereklidir. KHD, zaman veya frekansa dayalı analizler ile ölçülür (10).

QT, QT corrected, QT dispersiyon, Tp-Te ve diğ er repolarizasyon parametreleri EKG üzerinde değerlendirilen önemli parametrelerdir ve ventrikülün eşit olarak repolarize olup olmadığı ve elektriksel stabilite hakkında önemli bilgiler sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı bruselloz hastalarında kardiyak otonomik nöropatinin erken tanınması ve otonomik nöropati ile malign aritmi potansiyeli arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu amaçla bruselloz hastalarında noninvaziv bir yöntem olarak KHD ve ventriküler repolarizasyon parametrelerini inceledik.



Genel Bilgiler

Bruselloz

Tanım

Bruselloz temelde enfekte olmuş hayvanlardan bulaşan bir hastalıktır. Vücut sıvıları, idrar, koyun, keçi, inek, domuz ve diğer hayvanların doğum maddeleri ile temas veya pişmemiş süt, süt ürünleri, veya etlerinden insanlara bulaşabilen sistemik bir hastalıktır (1).

Tarihçe

Bruselloz için ilk doğru tarif 1860 yılında cerrah Marston tarafından yapıldı. İngiliz Ordusu doktoru Sir David Bruce ilk olarak 1887'de Malta'da hastalıktan ölen İngiliz askerlerinin dalaklarındaki hastalık faktörlerini izole etti. 1905'te Zammit, hastalığın kaynağının keçi olduğunu ve hastalığın insanlara yayılmasından taze keçi sütünün sorumlu olduğunu belirtti (8).

Ülkemizde bruselloz ilk olarak 1915 yılında Hüsamettin Kural ve Mahmut S. Akalın tarafından keşfedildi. Ülkemizde bulaşma yolu nedeniyle, bu hastalığa "koyun hastalığı", "peynir hastalığı" ve "ticari hastalık" da denir (8).

Etkenin Mikrobiyolojik Özellikleri

Brusella, Gram-negatif, kokobasil olup, genişliği 0.5-0.7µm ve uzunluğu 0.6-1.5µm'dır. Sabit, sporsuz ve kapsüllenmemiş bakterilerdir. Katalaz ve oksidaz pozitif olup metil kırmızısı testi ve indol negatifliği bu bakterilerin ortak özellikleridir (11).

DNA hibridizasyonu ve homoloji çalışmalarında, tüm brusella türleri aynı tür olarak kabul edilir. Üre hidrolizi, H₂S üretimi, bazik fuksine ve tiyonine dayanıklılığı ile farklı tiplere ayrılır (Tablo 1). Her brusella türünün farklı bir biyolojik tipleri mevcuttur ve fizyolojik ve biyokimyasal özellikleri ile ayırt edilebilir. B. abortusda dokuz biyotip, B. melitensis' de üç biyotip ve B. suis' de dört biyotip gösterildi (12).

Tablo-1. Enfeksiyöz brusellaların ayırıcı özellikleri

Test	<i>B.abortus</i>	<i>B. melitensis</i>	<i>B.suis</i>	<i>B.canis</i>
Boyalarla duyarlılık				
Bazik fuksin	Dirençli	Dirençli	Duyarlı	Duyarlı
Tionin	Duyarlı	Dirençli	Dirençli	Dirençli
Üre hidrolizi	>90 dk	>90 dk	<90 dk	<90 dk
H ₂ S oluşumu	2-5 gün	Yok	1-6 gün	Yok
Tb fajı ile lizis	+	-	-	-
CO ₂ 'e gereksinim	+/-	-	-	-

Tb: Tbilisi.

İkinci günden sonra, serum dekstrozu agarında veya başka bir şeffaf ortamda çıkıntılı, kabarık, şeffaf ve parlak yüzey kolonileri oluştururlar. S-şekilli sümük benzeri koloniler kapsül şeklinde görüntülenebilir. İdeal üreme sıcaklığı 37°C ve uygun pH 6.6-7.4 arasındadır. Kökenlerinin çoğu nikotinamid, tiamin, çeşitli amino asitler ve magnezyum iyonları açısından zengin karmaşık ortamlar gerektirir (8, 11).

Brusella ısı ve pastörizasyona karşı çok hassastır. 60°C'de 10 dakika, % 0,1 fenolde 15 dakikada ölürler. Hayvanların yaşadığı tozlu ortamda 5-6 hafta boyunca, suda ise yaklaşık 10 hafta hayatta kalabilir. Toprakta 10 hafta, gübre içinde 2 yıl, 4-8 °C'de saklanan keçi peynirinde ise ömrü 6 aydan uzundur. Enfekte sütle yapılan dondurmada 1 ay, % 10 tuzlu salamura peynirinde 45 gün, tereyağında 4 ay ve oda sıcaklığında peynirde 2 ay hayatta kalabilir. Tulum ve kaşar peyniri uzun süre saklanabilir ve yoğurtun asiditesi çok yüksek olduğundan bu ürünlerle brusella bakterisi yayılmaz (8,11).

Brusella, fakültatif bir hücre içi bakteridir. Makrofajlarda çoğalma yeteneğine sahiptir. Ana virülans faktörü, lipopolisakkarit tabakasıdır. Lipopolisakkarit, bakterinin hücreye

girişini ve enfekte hücrenin tanınmasını engelleyerek bağışıklık sistemi aracılı öldürülmesini engellemektedir. Bir başka önemli virülans faktörü, bakterilerin adenin ve guanin monofosfat üretmesi, fagolizozom oluşumunu, tümör nekroz faktörü (TNF) üretimini ve miyeloperoksidaz aktivasyonunu inhibe etmesidir (13,14).

Epidemiyoloji

Brusellozun mortalite oranı özellikle gelişmekte olan ülkelerde çok düşük olmasına rağmen, insanlarda ve hayvanlarda doğrudan yüksek morbidite ve gıda güvenliğine yol açar. Bu ekonomik kayıpların ve halk sağlığı sorunlarının önemli bir nedenidir (2,15).

B. melitensis' in neden olduğu bruselloz, dünyadaki en yaygın zoonotik hastalıktır. Her yıl dünyada 500.000 yeni insan brusellozu vakası olduğu bildirilse de, brusella ile enfekte olan insan sayısının 26 kat arttığı tahmin edilmektedir (1). Hastalığın gerçek insidansı, yanlış tanı, kötü raporlama ve veteriner hekim ile halk sağlığı departmanı arasında iyi bilgi aktarımı eksikliği gibi faktörlerden dolayı bilinmemektedir. İnsidans ülkeye göre değişir. Türler arasında da farklılıklar vardır. B. abortus, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve Kuzey Avrupa'da daha sık görülürken B. melitensis ise Latin Amerika ve Akdeniz ülkelerinde daha yaygın görülür. Hastalığın endemik olduğu yerler Akdeniz Havzası, Basra Körfezi, Hindistan, Meksika, santral ve Güney Amerika'nın bir parçasıdır (16). Bruselloz epidemiyolojisi sürekli değişmektedir. Değişimin en önemli nedenleri arasında artan seyahat ve sanitasyon tesislerindeki değişiklikler sayılabilir. Koşullar, sosyoekonomik değişimler, siyasi nedenler ve yasadışı ithalatlar dikkate alınabilir (17).

Türkiye endemik bruselloz görülen bir ülkedir. Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, yüksek riskli gruplarda normal nüfus seroprevalansı % 1.8 iken veterinerler, hayvan bakım personeli, vb. gibi yüksek riskli mesleklerde % 6 brusella antikoru saptanmıştır (15,18). Bu vakalar özellikle iç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu illerinde yoğunlaşmıştır. Ülkemizde hasta sayısı giderek azalmakla birlikte halen kontrol altında değildir (15,19).

İnsan enfeksiyonları esas olarak çiftlik hayvanı hastalıkları ile ilgilidir. Ek olarak bruselloz, laboratuvarından elde edilen en yaygın enfeksiyon türüdür (19). Bu nedenle Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından B Sınıfı biyolojik silah olarak sınıflandırılmıştır

(20). Bruselloz epidemiyolojisiinde vahşı hayvanların rolü belirsizliğini korumaktadır. Tablo 2, rezervuar hayvanlar ve brusella'nın enfeksiyon sıklığını göstermektedir. Brusella cinsinde; B. abortus, B. melitensis, B. suis ve B. canis nadiren insan hastalığına neden olur. Bu türler arasında en toksik olan B. melitensis'tir (19).

Tablo-2. Brusella türleri ve rezervuar hayvanlar

Tür	Rezervuar	Diğer konakları	Dünyada insanlarda sıklığı
<i>B. melitensis</i>	Koyun, keçi, deve	Sığır, antilop	++++ (olguların %70'i)
<i>B. abortus</i>	Sığır, manda	At	+++ (olguların %25'i)
<i>B. suis</i>	Domuz, kurt, tilki	Sığır, geyik	++ (olguların %5'i)
<i>B. ovis</i>	Koyun	-	Yok
<i>B. canis</i>	Köpek	-	Nadir

Patogenez

Brusella bakterileri, gastrointestinal sistemden ve deriden, nadiren solunum yollarından veya diğer mukus yüzeylerinden polimorfonükleer lökositlerin ve makrofajların fagositoz yeri olan bölgesel lenf düğümlerine geçer. Brusella türleri hem fagositik hem de fagositik olmayan hücreleri enfekte eder. Brusella bakterileri, eksotoksinler veya endotoksinler gibi diğer bakterilerin çoğunda klasik virülans faktörlerine sahip değildir ve lipopolisakkaritlerin patojenitesi farklıdır. Bununla birlikte, nötrofil öldürmeye karşı dirençlidirler ve apoptozu inhibe ederler ve makrofajlarda ve fagositlerde çoğalırlar. Bölgesel lenf düğümlerinde ilk olarak çoğalan bakteri hücreleri parçalandıktan sonra vücuda, özellikle retikuloendotelial sistem (RES) organlara yayılır (2, 18, 21).

Brusella enfeksiyonunda, humoral bağışıklık sistemi hücresel bağışıklık sistemi ile birlikte aktive edilir. Humoral antikorlar brusella enfeksiyonunu önleyebilse de, esas olarak

iyileşmede rol oynayan hücresel bağışıklık sistemidir. IgM antikoruna başta artarken, esas olarak ikinci haftada IgG antikorunda artış saptanır. Tedaviden sonra IgG antikoruna, IgM antikorundan çok daha hızlı azalır. Bazı vakalarda, aktif enfeksiyon olmamasına rağmen IgM antikorları düşük titrelerde aylar ve yıllar boyunca pozitif kalabilir. Nüks sırasında IgG tipi antikorlarda bir artış tespit edilebilir (2,18).

Özellikle dalak, karaciğer ve kemik iliğinde dev hücreler, polimorfonükleer lökositler, lenfositler ve granülom ile çevrili epitelyal hücreler, brucellozun tipik histopatolojik bulgularını oluşturur. Granülom gelişimi B. abortus enfeksiyonu için daha tipiktir. B. melitensis enfeksiyonunda granülom çok küçüktür ve genellikle toksemi görülür. Granülomlar iyileşir, kalsifikasyon ve fibrozis oluşur. B. suis ile enfekte olmuş eklemlerde ve dalakta kronik apse oluşumu görülebilir (2, 18, 22).

Büyük eklemleri ve omurları tutan brucella bakterileri burada birçok patolojik değişikliğe neden olur. En sık tutulan periferik eklemler kalça, diz ve dirseklerdir. Spondilit yaşlılarda daha sık görülür ve paravertebral apse gelişebilir (2,9,29,30). Vaskülit, eritema nodosum ve hastalık sırasında görülebilecek çeşitli döküntülerin bağışıklık komplekslerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bazı hastalarda anti-nükleer antikor (ANA) veya romatoid faktör (RF) pozitifdir (8,23,24).

Eritritol plasentada ve hayvanların diğer hamilelik maddelerinde bulunur, brucella'nın karbonhidrat kaynağıdır ve hamile hayvanlara duyarlıdır. İnsan plasentasında eritritol olmadığı için brucelloza bağlı düşük yapma gözlenmemiştir (4,12).

Klinik

Hastalığın kuluçka süresi 1-4 hafta arasında olmasına rağmen, nadiren 3 ay sürer. Brucella'nın klinik belirtileri genellikle benzer olsa da, nadiren farklıdır. Her ne kadar B. melitensis en ağır klinik belirtilere sahip olsa da, daha sonra B. suis ve B. abortus gelir. Bruselloz, asemptomatik hastalıklardan ağır ve ölümcül hastalıklara kadar geniş bir klinik aralığa sahip sistemik bir enfeksiyondur (3,25).

Semptomların süresine bağlı olarak, hastalık akut (<8 hafta), subakut (8-52 hafta) veya kronik (> 1 yıl) olarak sınıflandırılır. Herhangi bir organ tutulumunda, hastalık fokal veya

lokal olarak tanımlanır. Fokal hastalık akut bir komplikasyon şekli olarak görülebilir veya kronik brusellozun klinik bir tezahürünü oluşturabilir (8, 18).

Akut bruselloz

En yaygın hastalık şeklidir ve klinikte grip benzeri belirsiz semptomlardan çok ciddi toksik semptomlar görülebilir. Hastalarda genellikle ateş, titreme, titreme ve çok fazla terleme ve ateş görülür. Ateş bazen 1-2 hafta içinde, özellikle B. melitensis enfeksiyonunda 38-39 ° C artar, daha sonra 2 hafta içinde yavaş yavaş normale döner. 5-10 günlük ateşten sonra yeni bir dalga gibi tekrar eder. Bruselloza özgü bu ateşe ondulan ateşi denir. Bununla birlikte, bu tip ateş çok nadirdir, çünkü hastalar ateşten dolayı antipiretikler ve spesifik olmayan antibiyotik tedavisi alırlar. Ateşe ek olarak, hastanın diğer bulguları genişlemiş lenfadenopati, splenomegali ve hepatomegali içerir. Ek olarak, bu dönemde herhangi bir organın tutulumu ile ilgili fokal komplikasyonlar ortaya çıkabilir ve belirtileri ve semptomları da ortaya çıkabilir (2, 5, 8, 18).

Subakut Bruselloz

Bu form yanlış tanı nedeniyle yanlış antibiyotik tedavisi alan veya bruselloz teşhisi konan hastalar için takip edilmelidir, ancak tedavi eksik veya yetersizdir. Semptomlar genellikle hafiftir ve en yaygın semptomlar yorgunluk, sinirlilik, baş ağrısı, bel ağrısı ve ateştir. Subakut brusellozun çeşitli klinik belirtileri vardır ve açıklanamayan ateşin ana nedenlerinden biridir. Ülkemizde bir derlemede, açıklanamayan ateşin en yaygın nedeninin bulaşıcı hastalık olduğu ve tüberkülozdan sonra en yaygın bulaşıcı hastalığın bruselloz olduğu bildirilmektedir. Hepatomegali sıklıkla görülür. Bazen çeşitli sistemleri içeren lokal enfeksiyonlar görülebilir (2, 8, 18, 26).

Kronik bruselloz

Hastalığın semptomları hafiftir. Klinik bulgular kronik yorgunluk sendromuna benzer. Bu klinik bulgu çocuklarda nadir olmakla birlikte, yaşlılarda çok yaygındır. Hastalar genellikle depresyon, yorgunluk, azalmış güç, terleme ve kilo kaybı gibi psikotik semptomlardan şikayet ederler. Ateş nadirdir ve lokal semptomlar sıklıkla görülür. Kronik bruselloz uzun süre sonra tekrarlayabilir (2,18).

Lokalize enfeksiyonlar

Lokal enfeksiyonlar vakaların % 30' unda görülür. Bruselloz herhangi bir organ sistemini etkileyebilir (2,18,27).

Kemik ve eklem tutulumu: Bu en sık görülen lokal enfeksiyondur. Sakroiliak eklemler ve alt ekstremitelerin büyük eklemleri genellikle etkilenir (28,29). Spondilit brusellozun ciddi bir komplikasyonudur. Yaşlı hastalarda ve kronik hastalarda daha yaygındır. Lomber omurga daha sık torasik ve servikal omurlardan etkilenir. Sırt, bel veya boyun ağrısı, ateş ve fiziksel semptomlar en sık görülen semptomlardır. Brusella, spondilit paravertebral, epidural ve psoas apseleri ile ortaya çıkabilir (6,9).

Bruselloz spondilitte, vertebral gövde esas olarak korunur ve oradan vertebra gövdesine bitişik intervertebral disk yoluyla yayılma gözlenir. Bu nedenle, intervertebral diskin tutulumu ikincil kabul edilir. Kemik ve eklem komplikasyonlarının görüntüleme anormallikleri daha sonra görülür. Direkt radyografi hastalığın başlamasından yaklaşık üç ay sonra patolojik bulguları tespit edebilse de, kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi erken tanı için direkt radyografiden daha iyidir. Bununla birlikte, bu yöntemler her zaman ayırıcı tanı ve hastalığın yayılmasını anlamada yardımcı olmayabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görüntüleme yöntemi tanı ve tedavi takibinde en hassas görüntüleme yöntemidir. Artritli hastaların yarısından azında sıvı birikimi vardır ve eklem sıvısı incelemesinde ağırlıklı olarak lenfositler görülür (23, 30).

2 Hematopoetik komplikasyonlar: Bruselloz sırasında anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni ve koagülopati gibi hematolojik değişiklikler yaygındır. Lökopeni lenfositlerindeki artış brusellozun karakteristiğidir. Raporlara göre, pansitopeni insidansı% 3-21 arasındadır. Çocuklarda deri ve mukozal lezyonlar veya purpura, burun kanaması, hemoptizi ve gastrointestinal veya vajinal kanama görülebilir. Bu komplikasyonlar trombositopeni, düşük fibrinojen seviyeleri ve uzun pıhtılaşma süresi gibi anormal kan pıhtılaşması ile ilişkilidir. Bazen trombositopeni kanama ve ölüme neden olabilir. Dünya literatüründe trombositopenik purpura şeklinde bruselloz vakaları bildirilmiştir. Trombositopeni için olası mekanizmalar arasında hipersplenizm, reaktif fagositoz, kemik iliği hipoplazisi, granülom oluşumu ve trombosit immün yıkımı bulunur. B. melitensis' in neden

olduğu enfeksiyonların hematolojik bulguları B. abortus ve B. suis' den daha şiddetlidir (2,5,22,27,31).

3 Santral sinir sistemi tutulumu (SSS): Bruselloz depresyon ve dikkat kaybında yaygındır ve tanıda gecikmeye neden olur. Vakaların% 5'inden azında, SSS'nin doğrudan katılımı görülebilir. Klinik bruselloz, menenjit, ensefalit, miyelit, radikülit, beyin apsesi ve granülom klinik olarak görülebilir, ancak genellikle vestibüler koklear sinir tutulumuna bağlı duysal nörolojik işitme kaybı görülür. Brusella menenjit akut veya kronik olabilir, lenfoblastik hücreler artar, protein artar ve beyin omurilik sıvısı (BOS) muayenesinde normal veya düşük glikoz seviyeleri gözlenir. Gram boyama genellikle negatiftir ve kültür yayılımı vakaların sadece % 25'inde tespit edilebilir. Teşhis genellikle BOS'ta spesifik antikorlar tespit edilerek yapılır. Nörolojik sekellerin raporlarına rağmen, genel prognoz iyidir (2,18,32).

4 Kardiyovasküler tutulum: Endokardit ölüme neden olabilecek en ciddi klinik formdur. Bununla birlikte, vakaların% 2'sinde görülebilir. Klinik semptomlar diğer bakteriyel endokardite benzer. Bununla birlikte, faktörün üreme gecikmesine bağlı tanı gecikebilir. Genellikle aortik veya mitral kapak korunur. Miyokardit, perikardit ve aort anevrizması enfeksiyonu bildirilmiştir (2,33).

5 Ürogenital sistem: Olguların% 2-20'sinde görülür. Erkeklerde tek taraflı epididimal orşit en yaygın şeklidir. Glomerülonefrit, interstisyel nefrit, prostatit, sistit, piyelonefrit ve böbrek, testiküler veya yumurtalık apseleri nadiren bildirilir. Çeşitli çalışmalarda, brusella enfeksiyonunun gebelikteki rolünün insanlarda diğer bakteriyel enfeksiyonlardan daha fazla olmadığı bildirilmiştir (34).

6 Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu: Brusellozlu hastaların yaklaşık % 50'si karaciğer ve splenomegali tespit edebilir ve karaciğer enzim seviyeleri hafifçe artar. Bununla birlikte yaygın veya granümatöz hepatit, pankreatit ve kolesistit de görülebilir (2,35).

7 Deri ve göz tutulumu: Deri lezyonları tedaviden sonra kaybolan döküntüler, ülserler, papüller, eritema nodozum, ekimoz, purpura ve vaskülit şeklinde olabilir (36).

Endojen endoftalmi gibi kronik iridosiklit, dijital keratit, multifokal koroidit ve optik nörit bulguları brusellozda bildirilmiştir (37).

Relaps

Nüks, tedavinin bitiminden bir yıl sonra başlayan brusellozun bir semptomu ve belirtisi olması, IgG tipi antikor titresi artması, daha önce olmayan patolojik görüntüleme bulguları veya yeni örneklerin (kan, kemik iliği, doku vb.) üreme olması olarak tanımlanmaktadır. Olguların % 10'unda görülür ve genellikle antibiyotik direnci ile ilişkili değildir. Nüks eğilimi gösteren faktörler; yetersiz tedavi, etkisiz antibiyotik kullanımı, hastalığın başlangıcında pozitif kan kültürü, trombositopeni ve erkekler (2,18,38).

Tanı

Brusellozda bulaşma yolları ayrıntılı geçmişi, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ile çözülebilir.

A-Direk tanı yöntemleri:

1-gram boyama: toplanan örneklerdeki az sayıda bakteri nedeniyle başarı şansı genellikle azdır (39).

2- kültür: teşhis için altın standardı kabul edilir. Her ne kadar en çok kan ve kemik iliği kültürlerinden izole edilmiş olsa da, dalak, karaciğer ve lenf nodu materyali, BOS, eklem sıvısı, plevra ve asidik sıvı, apse materyali, diğer vücut sıvıları ve dokuları da ayırabilir. Kültür için kullanılan numuneler en geç 2 saat içinde uygun ortama ekilmelidir. 2 saat içinde ekilemezse, 2-8 ° C de saklanmalıdır (2,8,13).

Bruselloz faktörlerinin kan kültüründen izole edilmesi kesin tanı koyabilmekle birlikte, kan kültürünün başarı oranının % 15-90 arasında olduğu bulunmuştur (7). Kan kültürünün hassasiyeti, hastalığın evresine, kullanılan yöntem, laboratuvar uygulamasına, kültürden önce antibiyotik kullanılıp kullanılmadığına, kandaki bakteriyel yüke ve bakteri türüne göre değişir. Bu faktörün hastalığın akut fazı veya kronik vakaların aktif fazı sırasında izole edilmesi muhtemeldir. Diğer türlerle karşılaştırıldığında, melitensis kültürde üremesi olasılığı daha yüksektir. Kültürsüz antibiyotikler brusella'nın kültürden ayrılmasını azaltabilir (18, 39-41).

Kan testi ve üreme süresi, kültür yöntemine bağlı olarak değişebilir. Bruselloz tanısı düşünüldüğünde laboratuvar uyarılmalı ve kan kültürü için bekleme süresi uzatılmalıdır

(2,41). Otomatik kan kültürü sistemlerinde, duyarlılık geleneksel yöntemlerden daha yüksek görünmektedir. Lizis santrifüj yönteminin uygulanması, inkübasyonu azaltırken hassasiyeti artırır. BACTEC 9000 (Becton Dickinson, ABD) 5-7 güne kadar kullanılabilir de, brusella cinsinin bakterileri hücre içi olduğundan ve hızla büyüdüğü için BacT / Alert 3D (Biomérieux France) kan kültür sistemi kullanılır. Bakterilerin, böylece kuluçka dönemini ve altkültürü arttırdığından hala tavsiye edilir (42). Bruselloz düşünüldüğünde kan kültürü faktörlerinden izole edilemediğinden kemik iliği kültürü önerilir (2,39).

Otomatik kan kültürü şişesinde yayılma olduğunda, katı ortamda ekim yapılır. Brusella bakterisi Mc Concey ve EMB (Eosin Metilen Mavis) agarda yetişemese de %5 koyun kanı ve çikolatalı agarda üretilebilir. Katı ortamdaki koloni morfolojisini kontrol ederek tanıya katkıda bulunabilir. Çikolata ve kan agarında 1-2 gün inkübasyondan sonra, 1-2 mm çapında küçük ve kabarık şeffaf S tipi koloniler oluşur. Anti-brusella bakteri poliklonal serumu olan kolonilerden kuzu aglütinasyon testleri, oksidaz ve katalaz testleri yapılır ve pozitif bildirildikleri takdirde brusella olarak rapor edilir (2, 11, 39).

3-Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR): Bruselloz tanısında, duyarlılığı kültür ve serolojik testlerden daha yüksektir. Tüm numuneler için faydalı olmasının yanı sıra, tip ve epidemiyolojik teşhis çalışmaları için de kullanılabilir. Uygulama basit ve hızlıdır. DNA düzeyinde Ochrobacterium ile benzerlik nedeniyle, çapraz reaksiyonlar meydana gelebilir.

Fokal komplikasyonları olan ve tedaviden sonra olası nöks gelişen hastalar için, polimeraz zincir reaksiyon testinin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (43).

B-İndirek tanı yöntemleri:

1-Rose Bengal (RB) testi: Bu test, aglütinasyon varlığında Rose Bengal boyası ile boyanmış B. abortus S99 suşunun tamponunda asit süspansiyonunun aglütinasyonunun geliştirilmesine dayanmaktadır. Asidik ortamdaki serumdaki IgM aktivitesi bloke edilir ve sonunda bu testle tespit edilen antikorların çoğu bir IgG yapısına sahip olacaktır. RB testinin duyarlılığı% 96-100 arasındadır. Kullanımı kolay, ucuz ve hızlı sonuç verdiği için bir tarama testi olarak kullanılır. Endemik ateşi olan tüm hastalara uygulanması tavsiye edilir. Y. Enterocolitica O: 9'un kökeni çapraz reaktivite üretebileceğinden, yanlış pozitifler dikkatle tedavi edilmelidir. Rose Bengal testinin yorumlanması biraz kafa karıştırıcı olabileceğinden

tek başına tanı için uygun değildir WHO kılavuzları diğer testlerle (standart test tüpü aglütinasyon testi (STA) gibi) onaylamayı tavsiye eder (12,39,44,44).

2- Spot test (ST): Tam kan kullanan bir slayt aglütinasyon testidir. Tarama testi olarak parmaktan kan alınır (44).

3- Standart tüp aglütinasyon testi (STA, Wright): Bruselloz tanısı için altın standarttır, çünkü bruselloz aglütininlerini tespit etmek için en güvenilir yöntem ve dünyada en çok kullanılan yöntemdir. B. abortus S99 veya B. abortus 1119 suşunun antijeninin sürekli hasta serumu titreleri ile karşılaştırılmasına dayanır. Aglütinasyon derecesi % 25, % 50, % 75'e bölünür ve tam aglütinasyon % 100'dür. Son % 50 serum seyreltisinin seyreltilmesinin pozitif titre olduğu bildirilmiştir. Bruselloz semptomları ve bulguları olan tek bir serum örneğinde, 2-3 hafta sonra titre 1/160 titre veya titrede 4 kat artış olmuştur (2, 18, 45).

Bu antijen ve lipopolisakkarit arasındaki benzerlik nedeniyle, B. Melitensis, B. abortus ve B. canis antikorları tarafından antijen aglütinasyonu oluşurken, ancak B. Canis' e karşı oluşan antikorlar tespit edilmez (2,39,43,45).

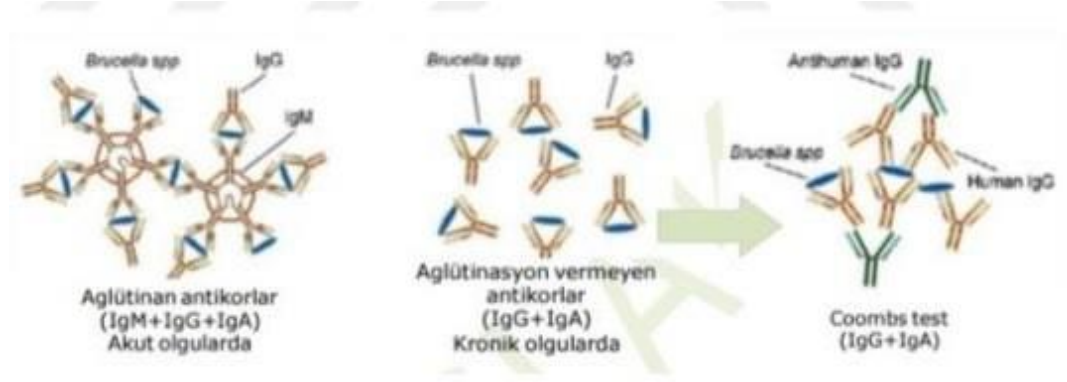
Antijenik benzerliği nedeniyle E. coli O: 157, Francis tularensis, Salmonella grup N, Yersinia enterocolitica serotip O: 9, Vibrio cholerae ve Stenotrophomonas maltophilia olan hastalarda, STA testinde yanlış pozitifler görülebilir. Ek olarak, romatoid faktör aktivitesi ile IgM gelişimi STA testinin duyarlılığının azalmasına neden olabilir (39,45).

Standart test tüpü aglütinasyon testi ile yanlış negatiflerin prezon fenomeni ve bloke edici antikorlarla ilişkili olduğu görülebilir (39).

Prezon fenomeni: Aşırı antikor nedeniyle düşük seyreltide aglütinasyon meydana gelmez. Aksine, 1/20 seyreltmelerde 1/20 nadiren görülür. Coombs testi veya serum örnekleri 1/1280' e seyreltilerek uzaklaştırılabilir (44).

Bloke edici antikor: Bu olaya, antikor antijene bağlansa bile, antikorun aglütinasyon oluşumunu engelleyebileceği bir bloke edici antikor (aglütine olmayan, eksik) olarak tanımlanan immünoglobulin varlığı neden olur (Şekil 1). Bu antikorlar esas olarak IgG ve IgA yapılarıdır (39,45).

Şekil-1. Brusellozda oluşan aglütinan ve blokan antikorlar



Coombs testi: STA testinde agglütine olmayan test tüpleri santrifüjlenir ve salinle yıkanır. Santrifüjlendikten ve 3 kez yıkandıktan sonra, yeniden süspanse edilen her test tüpüne bir damla anti-human globulin (coombs serumu) ilave edilir. 24 saat inkübe edilen test tüpü aglütinasyon varlığına göre değerlendirilir (12,45). Coombs serumu antikorlar arasında bir köprü görevi görür ve aglütinasyon sağlar. Özellikle nüks ve kronik hastalıklarda Coombs testi bruselloz tanısı için en duyarlı testtir (38-40,45).

4-Diamino 6, 9 epoksitlenmiş (Rivanol) veya 2-merkaptotanol aglütinasyon testi: Klasik STA'da hangi tip immünoglobulin tespit edildiği açık değildir. Brusellozun akut fazında, önce IgM yapısı olan antikorlar, ardından IgG sentezlenir. IgG antikorlarının sentezi kronik fazda devam eder. Bununla birlikte, çoğu durumda, IgM antikorları düşük titreleri koruyabilir ve hatta bazen yüksek titreleri koruyabilir. Bu durumda bulunan aglütinasyon sonuçlarının IgM antikorlarına bağlı olup olmadığı veya hastalığın kronik olup olmadığı ayırt edilmelidir. Hastalığın aktif olduğunu belirleyen IgG antikorlarının varlığını test etmek önemlidir. Bu amaçla, rivanol veya 2-merkaptotanol, IgM'deki disülfür bağlarını ayrıştırır ve depolimerize ederek aglütinasyon değerlerini ortadan kaldırır. Bu nedenle, bu adıma göre belirlenen aglütinasyon değeri IgG'ye bağlı olacaktır (39,45)

5-Brucellacapt testi: Bu, coombs' un kuyucuklardaki aglütinasyon testidir. Kuyucuklar, insan IgG, IgM ve IgA'ya (Coombs antikorları) karşı antikorlarla kaplanır. Test ayrıca üç antikorun tümünü brusella'ya karşı test edilir. Coombs testi ile spesifite ve özgüllük aynıdır. Pahalı, karmaşık ve zaman alıcıdır (39,46).

6- Kompleman birleşme testi: Kompleman birleşme testi en spesifik ve hassas serolojik yöntemdir, bu nedenle doğrulama testi olarak kullanılabilir. Bu, kuluçka dönemi, kronik dönem veya aşı olan hastalar için iyi bir tanı yöntemidir (STA test verileri yetersiz veya negatiftir). Bu test sayesinde ≥ 64 titreleri aktif hastalığın varlığı olarak kabul edilir (39,45).

7- Enzime bağlı immünosorban analizi (ELISA): ELISA, tüm bakterilere, çözünür antijenlere (S-LPS gibi) veya hücre ekstraktlarına (sitoplazmik proteinler ve dış zarlar) karşı antikorları tespit etmek için kullanılabilir. ELISA yöntemi, farklı tipte immünooglobulinleri analiz edebilen hızlı, hassas, spesifik ve güvenilir bir yöntemdir. Çok sayıda nesneyi taramak için kullanılabilir. Teşhis ELISA ile hastalığın evresi antikor profiline göre yorumlanabilir (Tablo 3). Bununla birlikte, antikor profili her zaman klinik olarak anlamlı olmayabilir, bu nedenle titrenin uzun süre pozitif kalabileceği unutulmamalıdır. Enzime bağlı immünosorban testi ayrıca beyin omurilik sıvısında Ig tespit edilerek nörobrusellozu teşhis edebilir (39,45).

Tablo-3- Bruselloz' un farklı evrelerinde immunoglobulinler

Bruselloz evresi	IgM	IgG	IgA
Akut	↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ (IgG1 ve IgG3)	↑
Kronik	-	↑ (IgG1 ve IgG4)	↑ ↑
Relaps	-	↑ ↑	↑

Tedavi

Tedavinin amacı hastalığı kontrol etmek ve komplikasyonları, nöksleri ve sekelleri önlemektir. Tedavi için hücre içi ortamda aktif olan antibiyotikler kullanılmalıdır. Uzun süre en az iki antibiyotik kullanılması önerilir (20).

Antibiyotik tedavisi:

Ana tedavi: Yetişkinlerde komplike olmamış brücelloz için iki önemli tedavi seçeneği vardır (Tablo 4). Streptomisin yerine gentamisin için kullanılabileceği bildirilmektedir (53). İdeal kullanım süresi hala belirsiz olmasına rağmen, 5-14 gün boyunca 5 mg / kg'lık bir dozda gentamisin kullanılması tavsiye edilir. Doksisiklin ve streptomisin kombinasyonu altın standart tedavi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, doksisiklin ve rifampisin ucuz ve güvenli bir seçenek olduğundan, ilk seçimdir (33, 47, 48).

Tablo-4. Non-komplike brücellozda primer tedavi

Önerilen tedavi	Doz	Tedavi süresi
Doksisiklin	2 x 100 mg/gün PO	6 hafta
+	+	
Streptomisin	1 g/gün IM	İlk 14-21 gün
Doksisiklin	2 x 100 mg/gün PO	6 hafta
+	+	
Rifampin	600-900 mg/gün PO	6 hafta

Alternatif tedavi: Florokinolonlar (siprofloksasin 500 mg 2x1 veya ofloksasin 200 mg 2x1) brücella üzerinde iyi bir in vitro etkiye sahiptir. Doksisiklin veya rifampisin ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Bununla birlikte, diğer ilaçlarla veya bazı relapslarla ilişkili toksisite durumunda, ilk tedaviden ziyade ilaç direnci tayini için kullanılması tavsiye edilir. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX), fokal brücelloz veya refrakter hastalığı olan karmaşık vakalar için 2x1 doz 80/400 mg kullanılabilir (20,48).

Fokal hastalıkların tedavisi:

Spondilit: Çift antibiyotik tedavisi en az 12 hafta sürer. Doksisisiklin ile birlikte, streptomisin rifampinden daha etkilidir. Ek olarak, siprofloksasin ve rifampisin de 12 hafta boyunca önerilir. Spinal stabilite sağlanamazsa, kalıcı veya progresif vertebral çökme veya nörolojik eksikliğin apsesi durumunda cerrahi tedavi gerekebilir(49,50).

Nörobruselloz: Kan-beyin bariyerini geçebilen iki veya üç ilaç önerilir. Önerilen tedavi doksisisiklin + rifampin + seftriakson veya doksisisiklin + rifampin + TMP / SMX kombinasyonudur. Seftriakson sodyum ile kombinasyon tedavisinin başarı oranı daha yüksektir ve tedavi süresi daha kısa olabilir. Tedavi süresi net olmasa da, uzun süreli (aylar) ve hastanın klinik belirti ve semptomlarına göre ayarlanmalıdır. Genellikle, BOS parametreleri normale dönene kadar tedaviye devam edilmesi önerilir. Kortikosteroidlerin tedavide rutin bir rolü yoktur, ancak papillem, irit, miyelopati, polinöropati veya kranial sinir tutulumu gibi karmaşık nörobruselloz için kullanılabilir(51).

Endokardit: Tek başına antibiyotik tedavisi etkili olmasına rağmen, birçok hasta antibiyotik tedavisine ek olarak cerrahiye ihtiyaç duyar. En iyi kombinasyon tedavisi net olmasa da, aminoglikozit rejiminin mortalite oranı çok düşüktür. Tedavi süresi konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, 6 haftadan 6 aya kadar değişmektedir (ortalama 3 ay). Tedavi süresi hastanın klinik belirti ve semptomlarına dayanmalıdır (33).

Relaps: Bir hastalık nüksü durumunda, önce fokal enfeksiyonun odağı değerlendirilmelidir. Genellikle, nüksetme durumunda, ilk tedaviyi tekrarlayarak etkili tedavi sağlanabilir. Relapslarda diğer tedaviler denenmelidir (38).

Kalp Hızı Değişkenliği (KHD)

Tanım

KHD zaman içinde sinüs hızındaki ani değişiklik veya ortalama kalp atış hızı çevresindeki kalp atış hızı dalgalanmaları olarak tanımlanabilir (52). Ventriküler aritmi ani ölüme yol açabilir; aritminin odağı, aritminin tetiklenmesi ve otonom sinirlerin dalgalanması üç farklı faktörün birleşik hareketinden kaynaklanır. Ambulatuvar elektrokardiyogram kaydı aritmi tetikleyicisini (ventriküler ektopik aktivite) saptamak için kullanılırken KHD otonom sinirin dalgalanmasını belirlemek için kullanılır (52).

Sağlıklı bir kalp atışı, saat çalışması kadar düzenli değildir. Egzersiz, fiziksel ve zihinsel stres, solunum ve metabolik nedenlerden dolayı kalp ritminde ve otonom seslerde değişiklikler vardır. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi sağlayan kalp hızı değişkenlik analizi, kardiyak otonom sinirleri ölçmek için bir gösterge olarak kullanılır (52). Son 20 yılda, çalışmalar kalp hastalığına bağlı ani ölüm ile otonom sinir sistemi, özellikle yetişkinler arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Artan sempatik aktivite veya azalmış parasempatik aktivite ile ölümcül aritmilerin eğilimi arasında yakın bir ilişki olduğu bulunmuştur (52).

1965'te Hon ve Lee ilk kez kalp atışları arasındaki mesafeyi izledi ve fetal sıkıntıyı değerlendirmek için KHD'yi kullandı. 1970'lerde Ewing ve meslektaşları diyabetik hastalarda otonom nöropatiyi saptamak için KHD kullandılar (53). 1980'lerden beri, özellikle akut miyokard enfarktüsünden sonra, güçlü mortalite göstergeleri keşfedilmiştir (54,55). Özellikle erişkin çalışmalarında, ani kardiyak ölüm ile otonom sinir sistemi (OSS) arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Raporlara göre, ani kardiyak ölüm azalmış KHD veya miyokard enfarktüsü (Mİ) olan konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda daha yaygındır (56, 57).

KHD' nin Fizyolojisi

KHD bir elektrokardiyogramda sürekli RR aralık analizine dayanan basit bir yöntemdir. Sağlıklı bireylerde, sinüs ritminin kalp atışı aralığının sürekli değişimi fizyolojiktir. Temel olarak, kalp atış hızının bu periyodik dalgalanması nefes alma, vücut ısısı regülasyonu ve baroreflaks mekanizmaları yoluyla gerçekleşir. Kalbin özerkliği OSS tarafından açıkça kontrol edilmektedir (58, 59).

Kalp hızı üzerindeki parasempatik etki asetilkolin salgılanması ve sempatik etki epinefrin ve norepinefrin yoluyla olur. Sempatik sinir sistemi ile parasempatik sinir sistemi arasındaki denge kalbin otonom kontrolünü sağlar. Egzersiz, fiziksel ve zihinsel stres, solunum ve metabolik nedenlerden dolayı kalp ritminde ve otonom seslerde değişiklikler vardır. Kalp hızı değişkenlik analizi kardiyak otonom sinir tonusunun bir ölçüsü olarak kullanılır (58).

KHD, kalp atışının belirli bir süre boyunca kaydedilmesinden sonra her bir kalp atışının ne kadar süreceği hesaplanarak belirlenir. Sinüs stimülasyonunu yansıtan p dalgaları

olmasına rağmen, KHD analizinde R dalgaları kullanılır. Diğer dalgalarla karşılaştırıldığında, R dalgaları EKG'de yüksek bir voltaja ve hızla yükselen piklere sahiptir, bu nedenle tespit edilmesi daha kolaydır (60).

Ölçüm Yöntemleri

KHD analizi beş dakika kısa veya 24 saat uzunluğunda EKG kayıtlarında gerçekleştirilir (dinamik elektrokardiyogram). KHD' nin ölçümü, anlık etki alanı yöntemi ve frekans etki alanı yöntemi olmak üzere iki yöntemle gerçekleştirilir (61).

Zaman Bağımlı Yöntem

Dinamik elektrokardiyogram tarafından kaydedilen kalp atış hızı, normal QRS ile bu QRS arasındaki aralığın ölçülmesine dayanır (62, 63). Zaman alanı yönteminin sürekli EKG kaydında, her bir QRS kompleksi ile sürekli QRS kompleksi arasındaki süre, herhangi bir zamanda toplanan kalp atış hızını veya sürekli normal kompleks (normal-normal) arasındaki mesafeyi belirlemek için belirlenir (NN) aralığı). Kayıttan ortalama NN aralığı, ortalama kalp atış hızı ve en uzun ve en kısa NN aralıkları arasındaki fark gibi çeşitli değişkenleri hesaplanır (86,89). Tablo 5' de bu amaç için geliştirilen en yaygın kullanılan indeksleri özetlemektedir (61,64,65).

Tablo 5. KHD zaman aralığı parametreleri

Değişken	Tanım
Ortalama NN (ms)	İki kalp vurusu arasındaki ortalama çevrim uzunluğu
SDNN(ms)	Kayıt boyunca bütün NN aralıklarının standart sapması
SDNN indeksi (ms)	Her beş dakikalık kayıt bölümlerinin NN aralıklarının standart sapmasının ortalaması
SDANN (ms)	Kayıt boyunca beş dakikalık kayıt bölümlerinin ortalama NN aralıklarının standart sapması
rMSDD (ms)	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıklarının farklarının karelerini toplamının karekökü
NN50 sayısı	Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı
pNN50 (%)	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına oranı
Trianguler indeks*	Tüm NN aralık sayısının histogram yüksekliğine oranı

NN: Normal-Normal aralıklar, ms: milisaniye, *Geometrik ölçüm

SDNN: Ardışık normal QRS kompleksleri arasındaki sürenin (NN aralığı) standart sapmasıdır. Kayıt süresinde değişikliklere yol açan tüm döngüsel bileşenleri yansıtır. SDNN kayıt süresinden etkilenir. Kayıt süresi azaldıkça, kayıt süresi arttıkça değer azalır (65). SDNN olumsuz bir risk belirteçidir. Yüksek bir SDNN düşük risk durumunu gösterir (66).

SDANN: 24 saatlik periyotta beşer dakikalık kayıtların ortalama NN aralığının standart sapmasıdır (65).

SDNN indeksi: Beş dakikalık kaydın 24 saatlik NN aralığının standart sapmasının aritmetik ortalamasıdır. Kalp atış hızı değişikliklerini beş dakikadan daha kısa sürede tanıyabilir (65).

rMSSD: Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın karekökünün aritmetik ortalamasıdır. Bu işaret genellikle vagal modülasyonu gösterir. rMSSD ve PNN50, KHD'nin kısa süreli bileşimi hakkında bilgi sağlar ve kalp atış hızındaki yüksek frekans değişikliklerini yansıtır. Kalp hızının sirkadiyen etkisi ile ilgisi yoktur ve vagus siniri tarafından düzenlenen otonom sinir tonundaki değişiklikleri yansıtırlar. Yüksek değerler genellikle düşük SDNN değerleri ile ilişkilidir (62,67,68,69). SDNN, SDANN ve SDNN indekslerinin günlük etkileşimleri vardır ve kalp atış hızı solunumuna bağlı kısa süreli değişiklikler minimaldir (62).

NN50: Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın 50 milisaniyeyi (ms) aştığı aralıkların sayısıdır.

pNN50: NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır (65).

KHD triangular indeks: NN aralığından elde edilen verilerin geometrik bir şekle dönüştürülmesiyle elde edilen bir parametredir. NN aralığının dağılım yoğunluğunun maksimum dağılım yoğunluğunun değerine bölünmesiyle elde edilen dağılım yoğunluğunun bir tamsayıdır. Yüksek frekanslar yerine düşük frekanslardan etkilenir. Doğru değerlendirme için yeterli sayıda NN aralığı olmalıdır. Kaydetmek en az 20 dakika, tercihen 24 saat sürer (65).

1996 yılında, Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Pacing ve Elektrofizyoloji Derneği tarafından ortaklaşa yayınlanan KHD kılavuzları dört zaman alan ölçüm önerdi. Bu parametreler, KHD'nin tüm bileşenleri hakkında bilgi sağlayan SDNN ve triangular endekstir, SDANN, KHD'nin uzun vadeli bileşenleri hakkında bilgi sağlar, rMSSD, KHD'nin kısa vadeli bileşenleri hakkında bilgi sağlar (61).

Frekans Bağımlı Yöntem

Güç spektral yoğunluk analizi, KHD sinyalini spektral bileşenlere ve yoğunluklara ayırtmak için kullanılabilir. Kısa süreli veya 24 saatlik uzun süreli KHD kayıtlarının 2 ila 5 dakikalık spektral analizidir. Bu yöntemle, kalp atış hızı sinyali frekansına ve yoğunluğuna göre ayrılır. Farklı frekanslarda periyodik kalp atış hızı dalgalanmaları kullanılarak, tüm kalp atış hızı değişiklikleri hakkında bilgi (Tablo 6) (61,65,70) elde edilebilir.

Güç spektral yoğunluk analizi kullanılarak yapılan ölçümler, 0-0.5 Hz'lik 4 frekans içerir. Bu bileşenler; ultra düşük frekans (ULF), ultra düşük frekans (VLF), düşük frekans (LF) ve yüksek frekans (HF) olarak tanımlanır. Bu frekans bantlarında, LF, HF ve bunların oranları (LF / HF) (61) en yaygın olarak kullanılır. Frekans analizinin esas olarak parasempatik sinir aktivitesinin ana belirleyicisi olduğuna dair bir görüş vardır. LF sempatik sinir sistemini ve parasempatik sinir sistemini yansıtsa da, LF'deki artış esas olarak sempatik sinirin rolünü yansıtır. LF / HF oranı LF ve HF'deki değişikliklere göre değişmekle birlikte, çoğu çalışma LF/HF oranındaki artışın sempatik sinir aktivitesinin baskın olduğunu göstermektedir. VLF ve ULF bileşenleri ile fizyolojik olaylar arasındaki ilişki belirsizdir (61,67,71).

Tablo 6. KHD frekans parametreleri

Parametre	Frekans	Özellikleri
HF (ms^2) (Yüksek FB)	0.15-0.4	PS aktivasyon. Solunumdan etkilenir.
LF (ms^2) (Düşük FB)	0.04-0.15	Sempatik ve PS tonüsü yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ile ilgili
VLF (ms^2) (Çok düşük FB)	0.003-0.04	Net bir bilgi yok
ULF (ms^2) (Ultra düşük FB)	<0.003	Net bir bilgi yok

HF: Yüksek Frekans, LF: Düşük Frekans, VLF: Çok Düşük Frekans, ULF: Ultra Düşük Frekans,
FB: Frekans Bandı

Zamanla ilgili parametrelerin ve frekansla ilgili parametrelerin birbiriyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. SDNN toplam güce bağlı bir KHD parametresidir, SDNN endeksi VLF ile ilişkilidir, SDANN ULF ile ilişkilidir, RMSSD ve pNN50 HF ile ilişkilidir (72, 73,74).

Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Kullanımı

Kalp hastalığı en önemlisi olmakla birlikte, KHD birçok hastalıkta ve hasta popülasyonunda otonomik fonksiyonu değerlendirmek için kullanılmıştır. Akut miyokard enfarktüsünden sonra, risk değerlendirmesi ve diyabetik nöropati için bir uyarı sinyali olarak kullanılabilir. Bunlara ek olarak, KHD' nin inme, multipl skleroz, son dönem böbrek yetmezliği, hipertansiyon, kanser, glokom, kardiyomiyopati ve kapak hastalığı gibi bazı hastalıklarda da değiştiği gösterilmiştir (56,70,72,75).

Akut Mİ sonrası, KHD azalmasının mortalite ve aritmi komplikasyonlarının önemli bir yordayıcısı olduğu kanıtlanmıştır. Transmural enfarktüstten sonra vagus siniri ve sempatik sinir sistemi etkilenir, ancak subendokard enfarktüsünde sadece parasempatik sinir sistemi zarar görür. Öte yandan, vagal aktivitenin baskılanması ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm bağlamında önemli bir rol oynamaktadır (55,56,76).

Kardiyak otonom disfonksiyon diyabetin erken ve yaygın bir komplikasyonudur. Bazı hastalarda başlangıç tanısında otonomik disfonksiyon görülür. Nöropatinin klinik belirtilerinden sonra, 5 yıllık mortalite oranı yaklaşık % 50'dir. Bu nedenle, subklinik otonomik disfonksiyonun erken saptanması risk analizi ve tedavi planlaması için önemlidir. KHD' yi azaltmak, diyabetik otonom nöropatinin en erken belirtisi olarak kabul edilir ve ayrıca subklinik evrede tanıya katkıda bulunan önemli bulgulardan biridir (77,78).

Ayrıca KHD, özellikle çocukluk çağı obezitesi ve ilgili hipertansiyon, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi hastalıklarda kardiyovasküler hastalık risk durumunu belirlemek ve otonomik disfonksiyonu ortaya çıkarmak için güvenilir bir yöntem gibi görünmektedir (77,78). Anemi, B12 vitamini eksikliği, orak hücre anemisi ve talasemi majörlü hastalarda yapılan birçok çalışma kalbin otonom sinir fonksiyonuna zarar verdiğini göstermiştir (79,80).

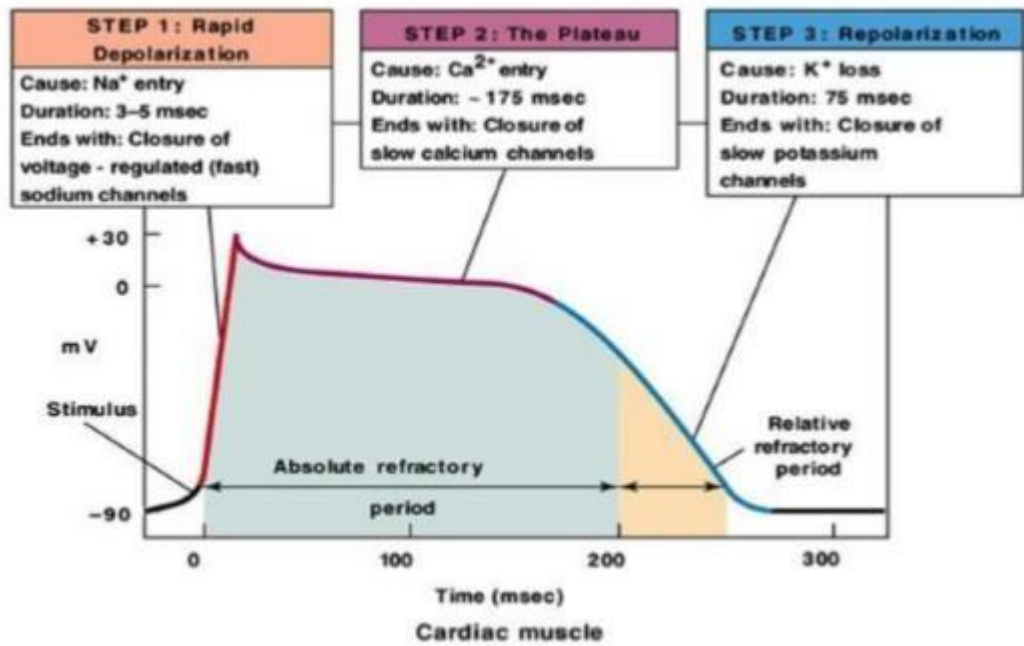
Ventrikül repolarizasyon parametreleri

Aksiyon Potansiyeli

Kas hücrelerinin aksiyon potansiyeli 5 aşamaya ayrılmıştır. Kas hücresinin aksiyon potansiyelinin hızlı depolarizasyon aşamasında, hücre içinde Na^+ iyon akımı oluşur ve -95 mV civarında dinlenme membran potansiyeli eşiğin üzerinde hızla yükselir. Bu aşamaya aşama 0 denir. Evre 1'de (erken hızlı repolarizasyon denir), sodyum geçirgenliği azalır ve

geçici K⁺ çıkışı görülür. Plato adı verilen 2. aşamada, hücre içinde yavaş Ca⁺⁺ ve Na⁺ akışları meydana gelir. Repolarizasyona karşılık gelen faz 3'te, K⁺ akışı hücreden olup ve hücrenin dinlenme potansiyeline geri döndüğü görülmektedir. Dördüncü aşamada ve son aşamada (dinlenme aşaması denir), belirgin bir akım yoktur ve hücre zarı dinlenme durumundadır (Şekil 6). EKG'de, aşama 0 QRS kompleksini temsil eder, aşama 1 bitiş noktası J, aşama 2 ST segmentidir, aşama 3 T dalgasıdır ve aşama 4 izoelektrik hat T-P segmentidir (81).

Şekil-2. Aksiyon potansiyel fazları ve iyon değişimi



Elektrokardiyogramda (EKG) Ventriküler Repolarizasyon Parametreleri ve Klinik Önemleri

QT intervali

QRS dalga kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süreyi tanımlar ve ventriküler miyokardın aktivasyon ve repolarizasyon süresini ifade eder. Yaş, cinsiyet ve kalp atış hızına göre değişir. Bazı patolojik durumları yansıtmaya açısından uzama veya kısalma önemlidir. İskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopati, mitral kapak prolapsusu ve

bazı antiaritmik ilaçların kullanımı QT uzamasına neden olabilir. Bu kısalma, dijital ve hiperkalsemi alan hastalarda görülebilir. QT aralığının uzaması ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi ölümcül aritmilere yol açabilir.

QT aralığı ölçümünün birçok hata içerebileceği iyi bilinmektedir. Önemli bir konu, T dalgasının bitiş noktasını belirlemenin zor olmasıdır. T dalgasının şekli bozulur ve genliği küçüktür: T dalgasının ardından U dalgasının varlığı veya U dalgası veya P dalgası ile serpiştirilmiş T dalgasının görünümü, QT ölçümünün doğru bir şekilde gerçekleştirilmesinin zor olmasının nedenidir. Diğer bir faktör, QRS kompleksinin başlangıç noktası ile Tdalgasının bitiş noktasının EKG derivasyonları arasında farklı olmasıdır (82).

Bugün, QT mesafesi bir bilgisayar tarafından manuel ve otomatik olarak ölçülebilir. Manuel ölçümde, T dalgasının uç noktasını doğru olarak tahmin etmek zordur ve bir hata toleransı vardır. Bununla birlikte, otomatik ölçümler de hatalı sonuçlar gösterir ve sonuçlar iyi değildir (83). QT ölçümünün 12 derivasyonlu EKG kaydından tamamlanması önerilir. İddiaya göre, QT ölçümleri en rahat V2-5' te yapılabilecektir. Özellikle U şeklindeki dalganın açık olduğu göğüs ucunda (V2-6), T dalgasının uç noktası açıkça ayırt edilemeyebilir. Budurumda, EKG kayıt gücünün artırılması, T dalgasının ve U dalgasının genliğini aynı anda artıracaktır, böylece iki dalganın ayrılması daha net hale getirilebilir ve QT mesafesi daha net bir şekilde ölçülebilir. Burada EKG kaydı ile ilgili ikinci önemli nokta kayıt hızıdır. EKGkayıt hızı arttıkça QT ölçümünün daha fazla hata ve daha kısa ölçümler içerdiği bildirilmektedir. Yüksek kayıt hızının dezavantajlarından biri, U dalgalarını tanımlamanın zorluğudur. Bir çalışmada, standart derivasyonlardan DI ve aVL, göğüs derivasyonlarından ise V4 en duyarlı derivasyon olarak bulundu (84).

Düzeltilmiş QT intervali

Kalp atış hızı arttıkça QT'nin kısaldığını dikkate alan bir QT ölçüsüdür. En yaygın formüller Bazett ve Fridericia'dır. Bazett formülüne göre $QT_c = QT / \sqrt{RR}$ olarak hesaplanır ve Fridericia formülüne göre $QT_c = QT / \sqrt[3]{RR}$ olarak hesaplanır. Bu formüllerin çok yüksek ve çok düşük kalp atış hızı sınırlamaları vardır (85). Sinüs aritmi varlığında, doktorun yorumu, 12 lead EKG şeridinin analizinden elde edilen ortalama QT_c 'yi hesaplamak olmalıdır (86).

QT aralığı hem ventriküler depolarizasyonu hem de repolarizasyonu göstermesine rağmen, repolarizasyon işlemi tüm ventrikülde aynı anda başlamaması ve EKG ve farklı bölgelerin aktivasyon zamanını ayırt etmek imkansız olduğundan QRS aralığı hala ölçüme dahil edilir. Öte yandan, çalışmalar, özellikle intraventriküler iletim kusurlarına bağlı anormal depolarizasyon vakalarında JT aralığının (J dalgasından T dalgasının sonuna kadar) daha yararlı olduğunu bildirmiştir (87).

Ek olarak, T dalgasının bitiş noktasını belirlemek zor olduğundan, JTa (J dalgasından T dalgasının zirvesine kadar olan aralık) ve QTa (Q dalgasının başlangıç noktasından R dalgasının zirvesine kadar olan aralık) da kullanılır. Çalışmalar JTa, QTa ve QT aralıkları ile kalp atım hızı arasındaki ilişkinin aynı olmadığını göstermiştir (88). Diğer yandan, TaTe aralığının JTa, QT ve TaTe dispersiyonu ile temsil edilen mekansal dispersiyondan farklı olan transmural dispersiyon sergilediği öne sürülmüştür (88).

İlaç almayan hastalarda, 420 ms'nin altındaki QTc değerleri kesinlikle normaldir ve 420-440 ms arasındaki değerler sınırdadır, 440 ms'nin üzerindeki QTc değerleri daha yüksek kabul edilir. Bununla birlikte, genetik olarak uzun QT sendromlu hastaların % 12'sinin 420-440 milisaniye arasında QTc değerleri olduğu düşünülmelidir (89,90). Haloperidol ve sisaprid gibi antipsikotik ilaçlar uzun süreli QTc'ye neden olabilir. Hipokalemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit değişiklikleri de ikincil QTc uzamasına neden olabilir.

QT dispersiyonu

12 derivasyondan oluşan yüzey EKG'sinde, en uzun QT mesafesi ve en kısa QT mesafesi arasındaki farka QT dispersiyonu (QTd) denir ve düzeltilmiş QT mesafeleri arasındaki fark ölçülürse düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) adı verilir. Artmış QTd, artmış aritmi gelişimi ve artmış ani kalp ölümü riski ile ilişkili ventriküler repolarizasyonun heterojenliğini gösterir (91,92). Akut veya kronik miyokard enfarktüsü olan hastaları inceleyen birçok çalışmada, aritmi hastalarının aritmi olmayan hastalara göre QT dispersiyonunda artış olduğu bulunmuştur (93). Birçok çalışma, QT dispersiyonunun kalp yetmezliğinin son noktası ile iyi bir korelasyona sahip olduğunu bulmuştur (94).

Tp-Te (T peak-end) intervali

T dalgasının tepe değeri ile eşit izoelektrik hat arasındaki mesafeyi tanımlar. Tp-Te aralığı, repolarizasyonun transmural dağılımının bir göstergesidir. Transmural repolarizasyon dispersiyonu (TDR) miyokardiyal heterojenite hakkında önemli bilgileri ifade eder.

Miyokard, üç farklı kardiyomiyosit tipinden oluşur. Bunlar;

-Endokardiyum

-Epikardiyum

-Miyokardiyal M hücresi

Bu benzer şekilli kardiyomiyositler farklı elektrofizyolojik özellikler gösterir. Diğer hücrelerle karşılaştırıldığında, perikardiyal M hücrelerinde potasyum kanallarının yoğunluğu ve sodyum kanallarının yoğunluğu daha yüksektir. Bu, miyokardiyal mediyal hücrelerin epikardiyal ve endokardiyal yapılardan çok daha yavaş repolarizasyonuna neden olur. Repolarizasyon işlemi sırasında miyokardiyal duvar ile bu asenkronizasyon fizyolojik bir transmural repolarizasyon dispersiyonu oluşturur. Katmanlar arasındaki uyumsuzluğu kanıtlamak için 12 derivasyonlu EKG'nin kullanılabileceği gösterilmiştir (95,96). Epikardiyal tabakanın repolarizasyonu T dalgası pikinin sonunda, M hücrelerinin repolarizasyon fazı T dalgasının sonuna kadar devam eder (96).

Bu verilere dayanarak, T dalgasının zirvesi ile bitiş noktası arasındaki mesafeye Tp-Te (tepe noktası) denir ve duvarlar arası repolarizasyon dağılımını temsil edebileceği gösterilmiştir. Çalışmalar Tp-Te ile ventriküler aritmiler, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (97,98). Hücreler arasındaki aksiyon potansiyellerinin bu heterojenliği, kalpte farklı yangın direncine sahip bölgeler yaratır. Bu nedenle, meydana gelen iki erken depolarizasyon, bu alanlar arasında bir yeniden stimülasyon döngüsü oluşturacak ve R-on-T fenomenini oluşturarak TdP ve ventriküler fibrilasyon geliştirecektir (97).

Tp-Te uzaması, reentran aritmilere yatkınlığı ifade eder. Ayrıca, daha önceki çalışmalar Brugada, kısa QT ve uzun QT sendromunda aritmik olayların öngörülmesinde transmural repolarizasyonun rolünü göstermiştir (96). Ayrıca obstrüktif uyku apnesinin kronik

arsenik maruziyetini arttırdığı gözlenmiştir (99,100). Çalışmalar, stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda TDR'nin klinik koşullarda (ST elevasyonlu Mİ gibi) arttığını ve artan kollateral dolaşım ile azaldığını göstermiştir (101). Bu nedenlerden dolayı, miyokard repolarizasyonunun değerlendirilmesinde, QT ve QT dispersiyonu gibi parametrelere ek olarak, Tp-Te ve Tp-Te / QToran (transmural dispersiyon gösteren) gibi ölçümler de önemlidir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda, Ocak 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmamızda Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 50 bruselloz hastası ve 50 kontrol grubunda 24 saatlik holter elektrokardiyografi sonuçlarını ve EKG parametreleri incelenerek karşılaştırıldı.

Çalışmamız Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18.05.2020 tarihinde onay verildi (Ek 1).

Bruselloz tanısı, kan ve/veya doku kültüründe bakteri üremesi veya herhangi bir üreme olmayıp Wright ve/veya Coombs'lu Wright testi titresi 1/160 ve üzeri olması ile konuldu. Enfeksiyon Hastalıkları polikliniği ve servisinde bruselloz tanısı olan ve çarpıntı şikayeti olan hastalar kardiyoloji kliniğine konsülte edildi. Kardiyoloji polikliniğinde fizik muayene (tartı, boy, vücut yüzey alanı, kan basıncı, kalp tepe atımı sayısı), elektrokardiyografik ve ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Hastaların rutin tetkileri istenip, 24 saatlik ritm takibi amaçlı holter monitörizasyon istemi yapıldı.

Kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı benzer sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar muayenesi sonucu kardiyovasküler hastalık gözlenmedi. Diyabet, hipertansiyon, aritmi, hipertiroidizm, kronik böbrek yetmezliği, migren, epilepsi ve otonom sinir sistemini etkileyebilecek ilaçlar gibi holter ritim bulgularını etkileyebilecek hastalıkları olan bireyleri hariç tutuldu. Holter kayıtları holter EKG cihazı ile alındı. Holter kayıtları manuel olarak artefaktlardan arındırıldıktan sonra cihazın otomatik

olarak hesapladığı zaman ve frekans bağımlı KHD parametreleri kullanıldı. Sonuçlar aynı kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Birim olarak QT aralığı ve birim olarak milisaniye (ms) kullanılarak, Q dalgasının başlangıç noktasından izoelektrik hat üzerinde T dalgasının bitiş noktasına olan mesafe ölçüldü. T dalgasının sonunda tam olarak tespit edilmeyen derivasyonlar analiz edilmedi. U dalgası durumunda değerlendirme, T dalgası ile U dalgası arasındaki eğimin en alt noktasına alındı. Ölçülebilir tüm derivasyonlardan QT aralığı ölçümü yapıldı. Kalp hızına göre Bazett formülü tarafından düzeltilen QT aralığını ($QT / \sqrt{R-R}$) hesaplandı. Her bir derivasyondaki üç ardışık atımın QT aralığının ortalama değeri derivasyonun QTc aralığı olarak alınır. EKG' de QT aralığı için en az 8 derivasyon hesaplandı. Maksimum (QTmax) ve minimum QT (QTmin) değerleri arasındaki farkı ve QTd, maksimum (QTmaxc) ve minimum (QTminc) düzeltilmiş QT ve QTcd arasındaki farkı hesaplandı. Tepe noktasından T dalgasının (Tp-e) sonuna kadar geçen süre hesaplandı. Tp-Te kalp atış hızına göre düzeltildi. Tp-Te değerinin QTc'ye oranı da hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için ‘Statistical Package for The Social Science (SPSS) 21 for Windows, Chicago, İL, USA’ yazılımı kullanıldı. Çalışmamızda değerlendirilen veriler için yapılan istatistiksel incelemeler %95 güven aralığında analiz olmuştur. Bütün testler 0.05 önemlilik değeri ile değerlendirilmiştir. Parametrik olmayan kategorik veriler Ki-kare testi kullanılarak, sürekli değişkenler ise Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılımlı veriler student-T testi ile analiz edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 50 bruselloz tanılı hasta ile 50 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Brusellalı hasta grubunun %56’ sı erkek iken, brusella (-) grupta bu oran %46 görüldü. Gruplar demografik açıdan değerlendirildiğinde yaş dışında benzerlik görülmekte idi. Brusella (-) grubun yaş ortalaması orta düzeyde brusella (+) gruptan anlamlı olarak daha yüksek idi. Biyokimyasal parametreler ve hemogram parametreler glukoz değerleri dışında gruplar arası benzerlik gösterdi. GLukoz değeri non-spesifik olarak brusella (-) grupta daha yüksek idi.

Sistolik kan basıncı (SKB) yine brusella (-) grupta orta derecede anlamlı yüksek idi. Ekokardiyografik parametreler açısından gruplar arasında farklılık gözlenmedi (Tablo 7).

QTd ölçümü dışında tüm ekokardiyografik repolarizasyon parametreleri brusella (+) grupta brusella (-) gruba göre daha yüksek gözlemlendi ($p<0,005$) (Tablo 8).

Tablo 7. Çalışma popülasyonunun temel klinik ve laboratuvar özellikleri

	Brusella (+) (n= 50)	Brusella (-) (n= 50)	P değeri
Yaş, yıl	39.2±1.1	44.3±1.0	0,025
Cinsiyet, erkek, n, (%)	28 (56)	23 (46)	0,064
VKİ(kg/m²)	26,3±3,6	27,6±5,1	0,156
SKB (mm Hg)	113,9±8,7	119,3±13,8	0,020
DKB (mm Hg)	71,6±7,8	73,0±9,4	0,402
KH (atım/dk)	73,9± 1,0	72,5±1,0	0,465
Glukoz (mg/dL)	95,5±11,7	105,1±29,4	0,037
BUN (mg/dL)	12,2±2,8	13,4±3,0	0,633
Kreatin (mg/dL)	0,83±0,13	0,83±0,15	0,859
T. Kol (mg/dl)	192,7±34,0	191,5±34,7	0,240
TG (mg/dl)	143,0±11,5	160,0±10,8	0,855
HDL (mg/dl)	49,5±10,4	47,1±10,7	0,254
LDL (mg/dl)	112,7±31,9	110,8±30,4	0,761
BKS (10³ × µL)	7,0±1,5	6,8±2,1	0,486
Hemoglobin (g/dl)	14,6±1,6	14,2±1,6	0,254
Platelet (x 103/µL)	266,5±40,7	254,4±55,8	0,219
CRP (mg/L)	6,2±1,6	4,2±1,2	0,365
Sedimentasyon (mm/h)	13,3±6,5	12,8±8,9	0,756
Echocardiography (2D)			
SVEF (%)	61,2±2,9	62,0±2,7	0,140
SVEDÇ (mm)	46,5±2,8	46,6±3,4	0,875
SVESÇ (mm)	27,5±2,3	27,7±2,7	0,671
IVS (mm)	1,1±0,2	1,1±0,4	0,936
PDÇ (mm)	0,8±0,1	0,8±0,2	0,837
SAÇ (mm)	3,4±0,2	3,4±0,3	0,932
PAB (mmhg)	24,9±2,3	24,6±2,9	0,232
E/A	1,2±0,2	1,1±0,1	0,104
DZ	193,5±32,9	202,1±22,4	0,132
IVRT	72,6±11,3	75,1±11,3	0,260
IVCT	51,1±11,2	49,8±11,8	0,845
EZ	286,8±33,6	281,8±35,0	0,463
E/Em	5,8±1,1	6,0±1,0	0,324

BKS: beyaz küre sayısı, BUN: kan üre azotu, CRP: C- reaktif protein, DKB: diyastolik kan basıncı, DZ: deselerasyon zamanı, EZ: ejeksiyon zamanı, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, IVRT: interventriküler relaksasyon zamanı, IVCT: interventriküler kontraksiyon zamanı, KH: kalp hızı, PAB: pulmoner arter basıncı, PDÇ: posterior duvar, SAÇ: sol atrial çap, SKB: sistolik kan basıncı, SVEDÇ: sol ventrikül end diastolik çap, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVESÇ: sol ventrikül end sistolik çap, TG: trigliserit, T. kol: total kolesterol, VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 8. Çalışma grubunun elektrokardiyografik parametreleri

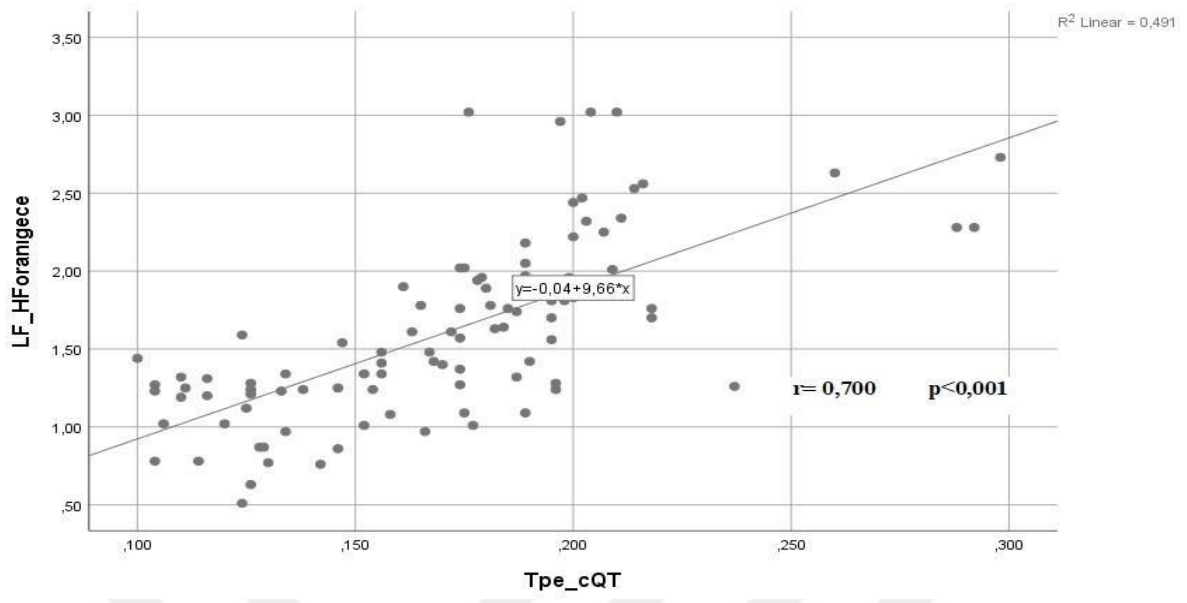
	Brusella (+) (n= 50)	Brusella (-) (n= 50)	P değeri
QTmin (ms)	365,2±19,8	348,7±20,8	0,001
cQTmin (ms)	399,5±20,0	385,5±21,4	0,006
QTmaks (ms)	390,3±18,7	373,6±25,5	0,001
cQTmaks (ms)	427,6±20,6	412,3±26,5	0,007
Tp-e (ms)	80,2±4,4	73,8±5,4	<0,001
cTp-e (ms)	87,5±6,2	82,6±7,8	0,001
QTd (ms)	25,1±10,6	23,1±11,7	0,707
Tp-e dispersiyon	29,4±11,9	21,7±10,2	<0,001
Tp-e/cQT	0,20±0,01	0,21±0,01	0,004
QTmaks: QTmaksimum, QTcmaks: düzeltilmiş QT maksimum, QTmin: QT minimum, QTcmin: düzeltilmiş QT minimum, QTd: QT dispersiyon, QTcd: düzeltilmiş QT dispersiyon, Tp-e: transmural dispersiyon, cTp-e: repolarizasyonun düzeltilmiş transmural dispersiyonu, Tp-e/QT: repolarizasyonun transmural dispersiyonu, Tp-e/QTc: repolarizasyon/düzeltilmiş QT' nin transmural dispersiyonu			

Çalışma grubunun kalp hızı değişkenliklerinde ise zaman indeksleri açısından gruplar arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,005$). Frekans analizlerinden ise gündüze ve gece LF/HF oranların her ikisi de brusella (+) grupta daha yüksek gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 9). Gündüz ve gece LF/HF oranların her ikisi de Tpe_cQT ile kuvvetli ilişkili idi ($r=0,700$, $p<0,001$ ve $r=0,746$, $p<0,001$, sırasıyla) (şekil-3 ve şekil-4).

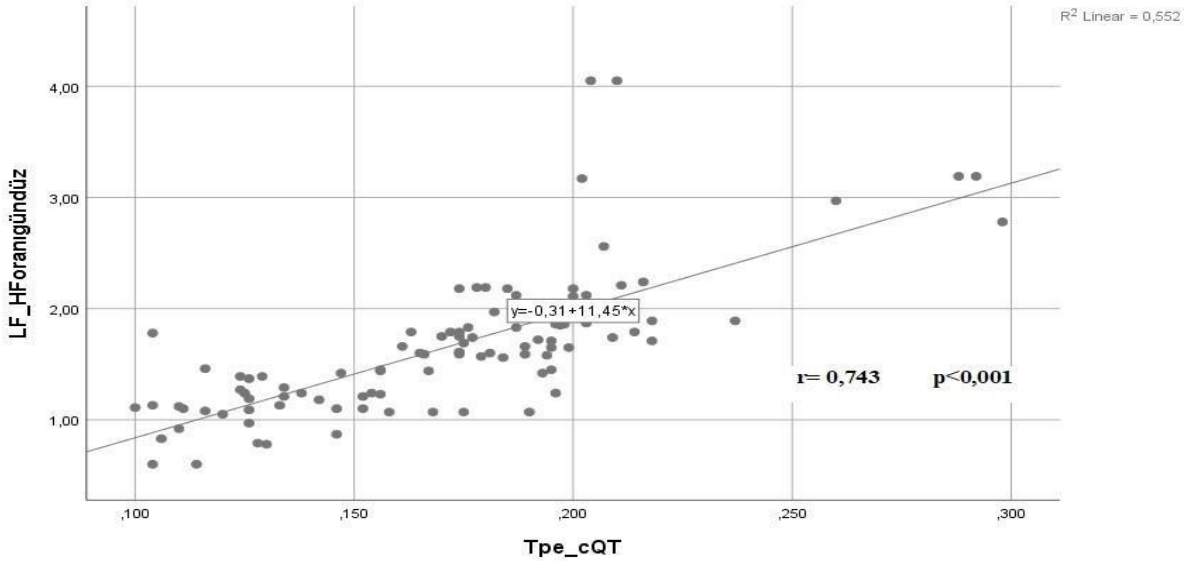
Tablo 9. Çalışma grubunun kalp hızı değişkenliği

Gündüz HRV zaman analizi	Brusella (+) (n= 50)	Brusella (-) (n= 50)	P değeri
SDNN	119,1±34,2	123,9±33,2	0,552
SDANN	96,6±35,2	103,0±27,2	0,342
PNN50	9,9±7,7	10,9±9,8	0,568
rMSSD	52,3±62,5	62,7±86,1	0,490
Gündüz HRV frekans analizi			
Total güç (ms2)	9475,6±6144,1	11684,3±7472,3	0,110
ULF güç (ms2)	4705,8±3174,2	5765,5±3487,7	0,115
VLF güç (ms2)	2504,5±1753,3	3015,9±1928,6	0,169
LF güç (ms2)	1741,8±1239,4	1522,2±867,2	0,307
HF güç (ms2)	871,9±697,3	840,6±523,7	0,800
LF NUs	54,6±12,2	55,4±12,9	0,756
HF NUs	41,3±9,3	39,4±12,3	0,385
LF/HF oranı	1,9±0,6	1,4±0,4	< 0,001
Gece HRV zaman analizi			
SDNN	107,5±39,2	117,4±34,2	0,200
SDANN	74,6±42,0	86,9±41,2	0,142
PNN50	17,6±15,6	20,3±17,4	0,418
rMSSD	52,0±24,0	54,1±29,6	0,691
Gece HRV frekans analizi			
Total güç (ms2)	8898,5±5619,5	10279,2±6691,3	0,267
ULF güç (ms2)	2295,2±2096,6	3370,9±2053,7	0,368
VLF güç (ms2)	2970,8±2373,2	3715,9±3020,7	0,173
LF güç (ms2)	1727,8±1506,0	1674,6±1469,4	0,858
HF güç (ms2)	1227,9±1197,3	1275,2±1356,3	0,854
LF NUs	86,0±17,1	55,5±11,5	0,215
HF NUs	45,4±13,1	43,6±11,0	0,452
LF/HF oranı	1,8±0,5	1,3±0,4	< 0,001
HF: yüksek frekans, LF:düşük frekans, NUs: normalised units, ULF: ultra düşük frekans, VLF: çok düşük frekans			

Şekil-3. LF/HF oranı gece Tpe_cQT ilişkisi



Şekil-4. LF/HF oranı gündüz Tpe_cQT ilişkisi



Tartışma

Bu çalışma bruselloz tanısı alan hastalarda KHD ve ventriküler repolarizasyon parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Araştırmamız, azalmış KHD' nin brusella' nın erken fazıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Brusellalı hastalar kontrol grubuna göre daha yüksek LF/HF oranına sahiptir. Bu bulgulara dayanarak, brusellalı hastaların erken enfeksiyöz dönemde daha yüksek sempatik sinir düzenleme kapasitesine sahip olduklarına ve bu da otonom sinir durumlarında değişikliklere yol açtığına inanıyoruz.

Bruselloz, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde yaygın olan, ekonomik kayıplara neden olan ve gıda güvenliğini doğrudan etkileyen, böylece önemli halk sağlığı sorunlarına neden olan zoonotik bir hastalıktır. Ülkemizde yüksek bruselloz insidansına rağmen mortalite oranı çok düşüktür. Bruselloz, tüm sistemleri etkileyebilecek ve çeşitli semptomlara dönüşebilecek bir hastalık olduğundan, sıklıkla tanı ve tedavide gecikmeler nedeniyle spinal diskrit, meningoensefalit ve intrakardiyak gibi ciddi komplikasyonlara neden olur (27).

Bruselloz insidansının düşük olduğu ülkelerde, meslek riskleri nedeniyle hastalık erkekler arasında daha yaygın olmasına rağmen, endemik hastalıkların endemik olduğu ülkelerde cinsiyet farkı olmadığı bilinmektedir. Çalışmamızda cinsiyet açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda cinsiyette fark olmadığı belirtildi (102). Kosar ve ark. (103), kadınların kırsal alanlardaki hayvanlara daha fazla ilgi göstermesi nedeniyle kadınlar arasında daha yaygın olduğunu bulmuşlardır. Bulgularımız ülkeden bildirilenlere benzer. Bu fenomenin erkek hayvanlarda daha yaygın olmasının nedeni, bölgemizin kırsal alanlarındaki erkek hayvanların hayvanlarla daha sık temas etmeleri olabilir.

Hastalık hemen hemen her yaş grubunda görülebilir, ancak esas olarak genç ve orta yaşlı insanları etkiler. Çalışmamızda brusellalı hastaların yaş ortalaması 39.2 ± 1.1 idi. Ülkemizde çeşitli çalışmalarda, bu vakaların yaşının 27-45 yaş arasında olduğu bildirilmektedir (104). Araştırmada bulduğumuz ortalama yaş, Türkiye tarafından bildirilen

verilerle tutarlıdır. Bölgeler arasında farklılıklar olsa da, bu bölgedeki brusellozun epidemiyolojik verilerinin ülkedeki diğer bölgelere çok benzediği söylenebilir.

Raporlara göre brusellozun kas-iskelet sistemi tutulumu sıklığı % 2-53'tür ve kadınlar erkeklerden daha yaygındır (105,106). Kemik ve eklem tutulumu daha yaşlı ve kötüleşen hastalarda daha sık görülür. Bosilkovski ve arkadaşları (28) tarafından yapılan bir çalışmada, motor sisteme dahil olan 196 brusella hastada lokomotor sistem tutulumu olarak %17,9 spondilit, %14,8 sakroileit, %41,8 oranında ise periferik artrit olduğu gözlenmiştir. Taşova ve ark. (24) tarafından yapılan bir çalışmada, 87 kas-iskelet sistemi tutulumu olan bruselloz hastalarında en sık bulgusu % 60.9 oranıyla sakroileit olduğunu bildirmişlerdir.

Brusellozun spesifik tanısı, standart test tüpü aglütinasyon testlerinde, kan, kemik iliği, BOS, eklem sıvısı, periton ve plevral sıvı, sperm veya titre 1/160 ve üstü uygun klinik durumlarla yapılır (45,107). Bruselloz faktörlerinin kan kültürlerinden izolasyonu ile kesin tanı koyabilmekle birlikte, kan kültürlerinin başarı oranı % 15-90 arasında belirlenebilir. Akut fazda kültürden izole edilen bakteri oranı %40 ila %90 arasında iken, kronik veya fokal enfeksiyonlarda ve karmaşık vakalarda, oran % 5-20 kadar düşüktür. Kemik iliği izolasyon oranı kan kültüründen % 15-20 daha yüksek olabilir. Ayrıca, otomatik kan kültür sisteminden ayrılma oranı geleneksel iki fazlı Ruiz-Castaneda şişesinden daha yüksektir. Kan kültürünün duyarlılığı, hastalığın evresine, kullanılan yöntem, laboratuvar uygulamasına, kültürden önce antibiyotik kullanılıp kullanılmadığına, kandaki bakteriyel yüke ve bakteri türüne bağlı olarak değişir (42,43). 1028 Bruselloz olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, brusella'nın kan kültüründe izolasyon oranı % 39,3 olarak bulunmuştur (7).

KHD, kalbin otonomik disfonksiyona sahip olduğunu ve KHD azalmasının kötü prognoza sahip olduğunu gösterir. Artan sempatik aktivite veya azalmış parasempatik aktivite ile ölümcül aritmilerin eğilimi arasında yakın bir ilişki olduğu bulunmuştur (52). Aşkın ve arkadaşları (108) esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda artan KHD değişkenliğinin aşırı sempatik sinir aktivitesinden veya azalmış vagal aktiviteden kaynaklandığına inanmaktadır. Arteriyel hipertansiyon KHD'ye, parasempatik tonda azalmaya, baroreseptör aktivitesinde bozulmaya ve sempatik baskınlıkta artışa neden olabilir. LF spektral bileşenlerinin normalize edilmiş güç analizinin sağlıklı bireylerde sempatik modülasyonun hassas bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (109-111).

Düşük frekanslı NU' nun sempatik modülasyonun duyarlı bir öngörücüsü olduğu ve LF/HF oranının sempatik ve sempatovagal dengenin önemli bir belirteci olduğu gösterilmiştir (112). Bulgularımıza göre, brusella tanısının erken fazında LF bileşenindeki artış, sempatik dışarıdaki artıştan kaynaklanıyor olabilir. Bruselloz tanılı hastalarda otonom tondaki dalgalanma ve sempatik aktivite artışı LF / HF oranının artmasıyla açıklanabilir.

İnflamasyon, kardiyomiyosit elektrofizyolojisinde iyon kanalı fonksiyonunun düzensizliği ve nihayetinde miyokardiyal repolarizasyon heterojenitesinde bir değişikliğe yol açabilir. Kazumi ve diğ. (113) sağlıklı genç erkeklerde düşük dereceli inflamasyonun QTd ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu açıklamışlardır. Daha önce yapılan büyük bir epidemiyolojik çalışma, yüksek CRP değerinin orta yaşlı erkeklerde ve kadınlarda uzamış QTc aralığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (114). Lazzerini ve diğ. (115) ayrıca kronik inflamatuvar artritli hastalarda yüksek CRP değerlerinin QTc uzaması ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda brusella hastalarında kontrol grubuna göre serum CRP düzeylerinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Enflamasyon, birçok inflamatuvar hastalıkta repolarizasyon heterojenitesinin en önemli etiyolojik nedeni olmasına rağmen, psöriyazis hastalığı olan hastalarda çoklu faktörler miyokardiyal heterojeniteye neden olabilir. Örneğin, bazı araştırmacılar psöriyazis hastalarında endotel disfonksiyonu ve koroner mikrovasküler fonksiyonda bozulma olduğunu göstermiştir (116,117). Karaman ve diğ. (118) mikrovasküler düzeyde miyokardiyal iskeminin artmış Tp-e aralığına ve Tp-e / QT oranına yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca, bazı ekokardiyografik çalışmalar bu hastalarda sol ventrikül mekanik fonksiyonunun bozulduğunu göstermiştir (119). Gündüz ve arkadaşları (120) sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun artmış bir QTd ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ventriküler mekanik fonksiyondaki değişiklikler ve koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğu olan hastalıklarda ventriküler repolarizasyonun heterojenliğine katkıda bulunabilir. Bizim çalışmamızda ekokardiyografik bulgular açısından gruplar arasında benzerlik gözlemlendi.

Ventriküler repolarizasyon heterojenitesi malign aritmiler ve ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir. QT ve QTc aralıkları ve QTd, ventriküler aritminin iyi bilinen işaretleridir. Uzamış QT aralığı ve artmış QTd, artmış ventriküler taşikardi / fibrilasyon ve ani kardiyak ölüm riski

ile ilişkilidir (91). Bizim çalışmamızda QT ve QTc aralıklarının kontrol deneklerine göre belirgin arttığı gösterildi.

Tp-e aralığı ve Tp-e/QT oranı, repolarizasyon özelliklerini de gösteren nispeten yeni işaretçilerdir. Son çalışmalar Tp-e aralığının artmasının malign ventriküler aritmiler ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu bildirmiştir (121,122). Bununla birlikte, Tp-e aralığı vücut ağırlığı ve kalp atış hızındaki değişikliklerden etkilenebilir. Tp-e / QT oranı vücut ağırlığından ve kalp atış hızı değişikliklerinden bağımsızdır ve ventriküler repolarizasyonun dağılımı için daha doğru bir ölçü olabilir (124). Önceki çalışmalar romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi bazı kronik inflamatuvar hastalıkların artmış Tp-e aralığı ve Tp-e / QT oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (125,126). Son zamanlarda Soylu ve ark.

(123) sedef hastalarında Tp-e ve Tpec aralıklarının ve Tp-e / QT oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızda brusella hastalarında Tp-e ve cTp-e aralıklarının ve Tp-e / QT oranının kontrol deneklerine göre arttığını bulduk.

Kronik inflamatuvar hastalıklarda Tp – e aralığı, Tp – e / QT ve Tp – e / QTc sürelerinin uzaması ventriküler aritmilere neden olabilir. Şiho ve arkadaşları (127) behçet hastalığının süresi ile Tp – e / QTc arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bu nedenle, uzun dönem kronik hastalığı olan hastalarda ortaya çıkabilecek aritmik olayları tespit etmenin ve önlemenin daha faydalı olacağı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda aksine ventriküler repolarizasyon parametreleri brusellanın erken döneminde yüksek gözlenmiştir.

Sonuç

Çalışmamız brusellalı hastalarda elektrokardiyografik olarak değerlendirilen Tp-e dispersiyon, Tp-e/cQT oranının brusella hastalarında normal sağlıklı bireylere göre uzadığını göstermiştir. Bu sonuçlar, hastalığın süresine bakılmaksızın erken subklinik kardiyak tutulumun göstergesi olabilir. Brusella gibi sistemik enfeksiyöz hastalıklar değişken sempatovagal dengeyle alakalıdır. Ayrıca, artmış LF/HF oranı brusella hastalarında sempatik sistem baskınlığının göstergesi olabilir. Bu nedenle, bu tür enfeksiyöz hastalıklar ventriküler aritmiler açısından bize göre daha yakından takip edilmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın temel kısıtlılığı, çalışmanın kesitsel tasarımının takibi ventriküler aritmiler açısından kısıtlamasıydı. Bu hastalarda ventriküler aritmilerin görülme sıklığını değerlendirmek için uzun süreli Holter kaydı yararlı olacaktır. Bu tek merkezli çalışmada, otonomik tonusun farmakolojik yöntemlerle değerlendirmesi yapılmadı. Preprosedürel hipovolemi, oksijen kapasitesi, ağrı ve duygusal stres otonomik tonusu etkileyebilir ve KHD ile etkileşime girebilir. Bu çalışmanın ana sınırlaması, tek merkezli tasarım ve nispeten küçük örneklem büyüklüğüne sahip olmasıdır. Bu popülasyondaki bu parametreler ve aritmik olaylar arasındaki korelasyonları göstermek için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clin Croat*. 2009;48(1):41-6.
2. Young EJ. *Brucella species*. In: Mandel GL, Bennet T JE, Dolin E (Eds.). *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences;2010:2921-6.
3. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sánchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(4):195-211.
4. Thalhammer F, Eberl G, Kopetzki-Kogler U. Unusual route of transmission for *Brucella abortus*. *Clin Infect Dis*. 1998;26(3):763-4.
5. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25(3):188-202.
6. Bosilkovski M, Kirova-Urosevic V, Cekovska Z, Labacevski N, Cvetanovska M, Rangelov G et al. Osteoarticular involvement in childhood brucellosis: experience with 133 cases in an endemic region. *The Pediatric infectious disease journal* 2013;32(8):815-9.
7. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a

- retrospective evaluation and review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(6):469-78.
8. Sümerkan B. Brusella türleri. In: Topçu A, Söyletir G, Doganay M (Editörler). *Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyolojisi*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri;2008:1251-55
 9. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Plata A, Bermúdez P, Martín-Rico P, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM. Clinical findings, therapeutic approach, and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):426-33.
 10. Kardelen F, Tezcan G, Akçurin G, Ertuğ H, Yeşilipek A. Heart Rate Variability in Patients with Thalassemia Major *Pediatr Cardiol*. 2008; 29: 935-939.
 11. Baysal B. Brucella. In: Ustaçelebi Ş.(Editör). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara:Güneş Kitabevi; 1999;1:571-7.
 12. Bilgehan H. Brucella Klinik Mikrobiyoloji. İzmir: Barış Yayınları; 1996;181-94.
 13. Christopher S, Umapathy B, Ravikumar K. Brucellosis: review on the recent trends in pathogenicity and laboratory diagnosis. *Journal of laboratory physicians*. 2010;2(2):55.
 14. Uzun Ö, Ünal S. Bruselloz. *Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları II*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 2002;568-6.
 15. Calik S, Gokengin D. Human brucellosis in Turkey: a review of the literature between 1990 and 2009. *Turk J Med Sci*. 2011;41(3):549-55.
 16. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *The Lancet infectious diseases*. 2006;6(2):91-9.
 17. Nicoletti P. Brucellosis: past, present and future. *Prilozi*. 2010;31(1):21-32.
 18. Doğanay M, Meşe Alp E. Bruselloz. In: Topçu A, Söyletir G, Doganay M(Editörler). *Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyolojisi*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri;2008:897-909.
 19. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. *Zoonotik hastalıklar hizmet içi eğitim modülü*. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayını, 2011;29-23.
 20. Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N. Biological weapons. *Cellular and molecular life sciences CMLS*. 2006;63(19-20):2229-36.

21. Lindquist D, Chu C M, Probert SW. Francisella and Brucella. In: Murray PR, Barron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, (Eds.). Manual of clinical microbiology. 9th ed. Washington: ASM Press, 2007: 815-34.
22. Black F. Brucellosis. In: Cohen J, Powderly (Eds.). Infectious diseases. Edinburgh: Elsevier Limited; 2004: 1665-68.
23. Colmenero J, Reguera J, Fernandez-Nebro A, Cabrera-Franquelo F. Osteoarticular complications of brucellosis. Annals of the rheumatic diseases. 1991;50(1):23-6.
24. Taşova Y, Saltoğlu N, Şahin G, Aksu H. Osteoarthricular involvement of brucellosis in Turkey. Clinical Rheumatology. 1999;18(3):214-9.
25. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. N Engl J Med. 2005;352(22):2325-36.
26. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukcu H, Tasbakan M, Yamazhan T, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. Med Sci Monit. 2007;13(7):CR318-22.
27. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yildiz O, Kayabaş Ü. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. Medecine et maladies infectieuses. 2002;32(9):485-93.
28. Bosilkovski M, Krteva L, Caparoska S, Dimzova M. Osteoarticular involvement in brucellosis: study of 196 cases in the Republic of Macedonia. Croat Med J. 2004;45(6):727-33.
29. Geyik MF, Gur A, Nas K, Cevik R, Sarac J, Dikici B, et al. Musculoskeletal involvement of brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. Swiss Med Wkly. 2002;132(7-8):98-105.
30. Çelen M. Komplike bruselloz. ANKEM Dergisi. 2006;20:214-8.
31. Young EJ, Tarry A, Genta RM, Ayden N, Gotuzzo E. Thrombocytopenic purpura associated with brucellosis: report of 2 cases and literature review. Clinical infectious diseases. 2000;31(4):904-9.
32. Kizilkilic O, Calli C. Neurobrucellosis. Neuroimaging Clin N Am. 2011;21(4):927-37.
33. Hadjinikolaou L, Triposkiadis F, Zairis M, Chlapoutakis E, Spyrou P. Successful management of Brucella mellitensis endocarditis with combined medical and

- surgical approach. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2001;19(6):806- 10.
34. Erdem H, Elaldi N, Ak O, Gulsun S, Tekin R, Ulug M, et al. Genitourinary brucellosis: results of a multicentric study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(11):847-53.
 35. Paton NI, Tee NW-S, Vu CK-F, Teo T-P. Visceral abscesses due to *Brucella suis* infection in a retired pig farmer. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(8):129-30.
 36. Shahcheraghi SH, Ayatollahi J. Skin rashes on leg in Brucellosis: a rare presentation. *Acta Med Iran*. 2015;53(6):387-8.
 37. Rolando I, Olarte L, Vilchez G, Lluncor M, Otero L, Paris M, et al. Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-year experience in Peru. *Clin Infect Dis*. 2008;46(9):1338-45.
 38. Ariza J, Corredoira J, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Pujol M, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clinical infectious diseases*. 1995;20(5):1241-9.
 39. Hadjinikolaou L, Triposkiadis F, Zairis M, Chlapoutakis E, Spyrou P. Successful management of *Brucella mellitensis* endocarditis with combined medical and surgical approach. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2001;19(6):806- 10.
 40. Erdem H, Elaldi N, Ak O, Gulsun S, Tekin R, Ulug M, et al. Genitourinary brucellosis: results of a multicentric study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(11):847-53.
 41. Paton NI, Tee NW-S, Vu CK-F, Teo T-P. Visceral abscesses due to *Brucella suis* infection in a retired pig farmer. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(8):129-30.
 42. Baysallar M, Aydogan H, Kilic A, Kucukkaraaslan A, Senses Z, Doganci L. Evaluation of the BacT/ALERT and BACTEC 9240 automated blood culture systems for growth time of *Brucella* species in a Turkish tertiary hospital. *American Journal of Case Reports*. 2006;12(7):235-8.
 43. Alvarez-Ojeda MG, Saldana-Fuentes C, Ballesteros-Elizondo MR, Martinez-Vazquez IO, Lopez-Merino A, Briones Lara E, et al. Comparison of the tests polymerase chain reaction, serology, and blood culture with respect to sensitivity

- and specificity for detection of *Brucella* spp in human samples. *Gac Med Mex.* 2015;151(5):620-7.
44. Díaz R, Casanova A, Ariza J, Moriyon I. The Rose Bengal test in human brucellosis: a neglected test for the diagnosis of a neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(4):950.
 45. Dahouk S, Tomaso H, Nockler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of Brucellosis-review of the literature Part I: Techniques for direct detection and identification of *Brucella* spp. *Clinical Laboratory.* 2003;49(9/10):487-505.
 46. Güzelant A, Kurtoglu MG, Kaya M, Keşli R, Terzi Y, Baysal B. Brusellozisin tanısında brucellacapt'ın diğer serolojik testler ile karşılaştırılması. *Selçuk Tıp Derg.* 2009;25(3):125-31.
 47. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Corredoira J, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1992;117(1):25-30
 48. Organization WH. Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis: Sixth Report: World Health Organization; 1986.
 49. Arkun R, Mete BD. Musculoskeletal brucellosis. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2011;15(5):470-9.
 50. Vesga Carasa JC, Benito Urbina S, Cabero del Pozo F, de Miguel Mendieta E, Gijon Banos J. [Treatment of osteoarticular brucellosis]. *Rev Clin Esp.* 1987;180(3):178.
 51. Zhao S, Cheng Y, Liao Y, Zhang Z, Yin X, Shi S. Treatment efficacy and risk factors of neurobrucellosis. *Med Sci Monit.* 2016;22:1005-12.
 52. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol.* 1998; 13: 36-44.
 53. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynec* 1965; 87: 814-826.
 54. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.

55. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989; 10: 1060-1074
56. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
57. Brunner-La-Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1136-1143.
58. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 36-44.
59. Schwartz PJ, Zipes DP. Autonomic Modulation of cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife I (eds). *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. W.B. Saunders, Philadelphia 2000; 300-314.
60. Hamaas A, Lip GYH, Macfadyen RJ. Heart rate variability estimates of autonomic tone: relationship to mapping pathological and procedural stress responses in coronary disease. *Ann Med* 2004; 36: 448-461.
61. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, 63 physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*. 1996; 93: 1043-1065.
62. Acharya RU, Joseph PK, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: A review. *Med Bio Eng Comput*. 2006; 44: 1031-1051.
63. La Rovere MT. Heart rate variability. *Türk Aritmi Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi*. 2007; 5(1): 26-29.
64. Açıkgöz S, Diker E. Kalp hızı değişkenliği. *MN Kardiyoloji* 1996; 3: 275-278.
65. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992; 10: 487-498.
66. Meşe T, Saylam GS, Unal N, Hudaoğlu S, Akcoral A. Doğumsal kalp hastalıklarında operasyon sonrası izlemde holter monitorizasyon ve kalp hızı değişimi (zaman parametreleri). *T Klin Kardiyoloji*. 2003; 16: 401-406.

67. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp hızı değişkenliği. Turk Kardiyol Dern. Arş, 2001; 29: 238-245.
68. Schiffers M, Sauermann P, Schurch B, Mehnert U. The effect of tolterodine 4 and 8 mg on the heart rate variability in healthy subjects. World J Urol. 2010; 3: 345- 350.
69. Massin MM, Maeyns K, Withofs N, Ravet F, Gerrard P. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. Arch Dis Child. 2000; 83: 179-182.
70. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29: 238-245.
71. Celiker A, Ozme Ş. Cocukluk çağında ambulator elektrokardiyogram endikasyonlar ve değerlendirme. Turk J Cardiol. 1992; 258-266.
72. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. Ann Noninvasive Electrocardiol 2005; 10: 88-101.
73. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. Am Heart J 1994; 127: 1376-1381.
74. Bigger JT, Fleiss JL, Steinmann RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1992; 69: 891-898.
75. Quintana M, Lindvall K, Brolund F, Storck N, Lindblad LE, Ryden L. Markers of risk after acute myocardial infarction. A comparison of clinical variables, ambulatory and exercise electrocardiography, echocardiography, and stress echocardiography. Coron Artery Dis 1997; 8: 327-334.
76. Stanton MS, Tuli MM, Radtke NL. Regional sympathetic denervation following myocardial infarction in humans detected non invasively using 1-123 metaiodobenzylguanadine. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1519-1526.
77. Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNally P, Potter JF, Thurston H. Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. Diabetes Research and Clinical Practice 1998; 42: 141-148.

78. Surwit RS, Feinglos MN. Stress and autonomic nervous system in type II diabetes: a hypothesis. *Diabetes Care*. 1988; 11: 83-85.
79. Sözen A.B, Demirel Ş, Akkaya V, Kudat H, Tükek T, Yenerel M, Özcan M, Güven O, Korkut F. Autonomic dysfunction in vitamin B12 deficiency: a heart rate variability study. *J. Auton Nerv. Syst.* 1998; 71: 25-27.
80. Romero Mestre J.C, Hernandez A, Agramonte O, Hernandez P. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia: a possible risk factor for sudden death. *Clin. Auton. Res.* 2005; 7: 121-125.
81. Gürses D, Ülger Z, Levent E, Aydınok Y, Özyürek AR. Time domain heart rate variability analysis in patients with thalassaemia major *Acta Cardiol.* 2005; 60: 477-481.
82. Wilde AA, Veldkamp MW. Ion channels, the QT interval, and arrhythmias. *Pacing and clinical electrophysiology. Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(8 Pt 2):2048- 51.
83. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, Amos PA, Gold AE, Bourke JP, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 1988;61:83-7. 82. Coumel P, Blanche PM, Günter B. QT dynamics as a predictor for arrhythmia development in: Oto A, Berthard G, Myocardial repolarization from gene to bedside. New York 2001;9:173-86.
84. McLaughlin NB, Campbell RWF, Murray A. Influence of T wave amplitude on automatic QT measurement. *Computers in Cardiology* 1995. IEEE Computer Society Press 1995;777-80.
85. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation* 2009;119(10):e241-50.

86. Bazzet HC. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart* 1990;7:353-70
87. Merri M, Benhorin J, Alberti M, Locati E, Moss AJ. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation* 1989;80:1301-8.
88. Coumel P, Maison-Blanche P, Catuli D, Neyroud N, Fayn J, Rubel P. Different circadian behavior of the apex and end of the T wave. *J electrocardiol* 1995;28:138-42
89. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88:782-4.
90. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327:846-52.
91. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;74(6):550-3.
92. Lee KW, Okin PM, Kligfield P, Stein KM, Lerman BB. Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1997;134(6):1005-13.
93. Papandonakis E, Tsoukas A, Christakos S. QT Dispersion as a Noninvasive Arrhythmogenic Marker in Acute Myocardial Infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1999;4(1):35-38.
94. Brooksby P, Robinson P. J, Segal R. O, Klinger G, Pitt B, Cowley A. J. C, et al. On behalf of the ELITE study group. Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure. *Lancet* 1999;354:395-396.
95. Antzelevitch C. Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest* 2001;31(7):555-7.
96. Gellert KS, Rautaharju P, Snyder ML, Whitsel EA, Matsushita K, Heiss G, et al. Short-term repeatability of electrocardiographic Tpeak-Tend and QT intervals. *J Electrocardiol* 2014;47(3):356-61.
97. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with

- increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(4):441-7.
98. Antzelevitch C, Shimizu W, YAN G. X, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko V. V, et al. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999. 10 (8): p. 1124-52.
99. Kilicaslan F, Tokatli A, Ozdag F, Uzun M, Uz O, Isilak Z, et al. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. *Pacing and clinical electrophysiology.Pacing Clin Electrophysiol*2012;35(8):966-72.
100. Yildiz A, Karaca M, Biceroglu S, Nalbantcilar MT, Coskun U, Arik F, et al. Effect of chronic arsenic exposure from drinking waters on the QT interval and transmural dispersion of repolarization. *J Int Med Res*2008;36(3):471-8.
101. Tasolar H, Balli M, Cetin M, Otlu YO, Altun B, Bayramoglu A. Effects of the coronary collateral circulation on the Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with stable coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*2015;20(1):53-61.
102. Tansel Ö, Yavuz M, Kuloğlu F, Akata F. Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran 40 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg.* 2003;17(1):1-4.
103. Koşar A, Aygündüz M, Yaylı G. İkiyüzseksen bruselloz olgusunda farklı iki tedavinin karşılaştırılması. *İnfeks Derg.* 2001;15(4):433-7.
104. Kokoglu OF, Hosoglu S, Geyik MF, Ayaz C, Akalın S, Buyukbese MA, et al. Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in Southeast Turkey. *Tropical doctor.* 2006;36(1):49-51.
105. Raptopoulou A, Karantanas AH, Pouboulidis K, Grollios G, Raptopoulou-Gigi M et al. Brucellar spondylodiscitis: noncontiguous multifocal involvement of the cervical, thoracic, and lumbar spine. *Clinical imaging.* 2006;30(3):214-7.
106. Aydın M, Yapar AF, Savas L, Reyhan M, Pourbagher A, Turunc TY, et al. Scintigraphic findings in osteoarticular brucellosis. *Nuclear Medicine Communications.* 2005;26(7):639-47.

107. Alışkan H. Kltr ve serolojik yntemlerin insan brusellozu tanısındaki değeri. Mikrobiyoloji Blteni. 2008;42(1):185.
108. Askin L, Cetin M, Turkmen S. Ambulatory blood pressure results and heart rate variability in patients with premature ventricular contractions. Clin Exp Hypertens. 2018;40(3):251-256.
109. Arıkan İ, Metintař S, Kalyoncu C, Yıldız Z. Kardiyovaskler Hastalıklar Risk Faktrleri Bilgi Dzeyi [KARRİF-BD] lęeęinin Geęerlik ve Gvenirlięi. Trk Kardiyol Dern Arş. 2009;37:35-40.
110. Hemřirelik Ynetmelięi. T. C. Resmi Gazete. 27515, 2010.
111. Paslı A, Kurt S, Unsar S. The Knowledge About Cardiovascular Risk Factors Among Students in A Faculty Of Health Sciences. Euras J Fam Med. 2014; 3(2):79-84.
112. Uysal H, Enc N, Cenal Y, Karaman A, Topuz C. Awareness About Preventable Cardiovascular Risk Factors of Students Attending Faculties of Nursing And Literature. Anadolu Kardiyol Derg. 2013;13:728-31.
113. Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yoshino G. C-reactive protein in young, apparently healthy men: associations with serum leptin, QTc interval, and high-density lipoprotein-cholesterol. Metabolism 2003; 52: 1113-6.
114. Kim E, Joo S, Kim J, Ahn J, Kim J, Kimm K, et al. Association between C-reactive protein and QTc interval in middle-aged men and women. Eur J Epidemiol 2006; 21: 653-9.
115. Lazzerini PE, Acampa M, Capecchi PL, Hammoud M, Maffei S, Bisogno S, et al. Association between high sensitivity C-reactive protein, heart rate variability and corrected QT interval inpatients with chronic inflammatory arthritis. Eur J Intern Med 2013; 24: 368-74.
116. Osto E, Piaserico S, Maddalozzo A, Forchetti G, Montisci R, Famoso G, et al. Impaired coronary flow reserve in young patients affected by severe psoriasis. Atherosclerosis 2012; 221: 113-7.
117. Balcı DD, Balcı A, Karazincir S, Uęar E, İyign U, Yalęın F, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in Psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23:1-6

118. Karaman K, Altunkaş F, Çetin M, Karayakalı M, Arısoy A, Akar I, et al. New markers for ventricular repolarization in coronary slow flow: Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015; 20: 338-44.
119. Shang Q, Tam LS, Yip GW, Sanderson JE, Zhang Q, Li EK, et al. High prevalence of subclinical left ventricular dysfunction in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38: 1363-70.
120. Gündüz H, Akdemir R, Binak E, Tamer A, Uyan C. Relation between stage of left ventricular diastolic dysfunction and QT dispersion. *Acta Cardiol* 2003; 58: 303-8.
121. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bárzaga F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and TpeakTend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1828-34.
122. Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, Burashnikov A, Viskin S, Shimizu W, et al. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm* 2007; 4: 1114-6.
123. Soylu K, İnci S, Aksan G, Nar G, Yüksel EP, Ocal HS, et al. Evaluation of inhomogeneities of repolarization in patients with psoriasis vulgaris. *Arch Med Sci* 2016; 12: 1225-31.
124. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008; 41: 567-74.
125. Acar GR, Akkoyun M, Nacar AB, Dirnak I, Yıldırım Çetin G, Nur Yıldırım M, et al. Evaluation of Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2014; 42: 29-34.
126. Acar G, Yorgun H, İnci MF, Akkoyun M, Bakan B, Nacar AB, et al. Evaluation of Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 327-30.
127. Hidayet Ş, Demir V, Turan Y, Gürel G, Taşolar MH. Evaluation of Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio in patients with Behçet's disease. *Anatol J Cardiol*. 2019;22(2):85-90.

