T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSTESİ

KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ

KARDİYOLOJİ ABD

STABİL KORONER ARTER HASTALARINDA KALP HIZI TÜRBÜLANSI İLE KORONER ARTER HASTALIĞININ YAYGINLIĞI VE CİDDİYETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. ONUR BAYDAR

TEZ DANIŞMANI: PROF DR. İNCİ FIRATLI

İSTANBUL 2013

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSTESİ

KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ

KARDİYOLOJİ ABD

STABİL KORONER ARTER HASTALARINDA KALP HIZI TÜRBÜLANSI İLE KORONER ARTER HASTALIĞININ YAYGINLIĞI VE CİDDİYETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. ONUR BAYDAR

TEZ DANIŞMANI: PROF DR. İNCİ FIRATLI

İSTANBUL 2013

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum tüm hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Gerek eğitimim süresince ve gerekse tezimin gerçekleştirilmesinde destek ve teşviklerini esirgemeyen, her zaman yapıcı katkılarda bulunan;

Çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İnci Fıratlı'ya,

Ayrıca tezimin yapımında katkıda bulunan Prof. Dr. Tevfik Gürmen'e, ve Prof. Dr. Zerrin Yiğit'e,

Asistanlığım boyunca her zaman içten davranışlarıyla gerek mesaimiz boyunca gerekse de mesai dışında eğitimimi zevkli ve öğretici bir arkadaşlığa dönüştüren sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Yıldız, Uzm. Dr. Uğur Coşkun, Doç. Dr. Kadriye Kılıçkesmez, Uzm. Dr.Cem Bostan, Uzm. Dr. Okay Abacı ve Uzm. Dr. Cüneyt Kocaş'a;

Asistanlık süresince ve tez yazımında destek ve katkılarını aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Veysel Oktay, Dr.Polat Canbolat, Dr. Ümit Yaşar Sinan ve Dr. Gürkan İmre'ye;

Asistanlık süresi boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, her zaman fikirlerinden faydalandığım ve yanımda olan biricik eşim Gizem Baydar'a ;

Bugünlere gelmemde katkısı bulunan aileme ve tüm dostlarıma

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onur BAYDAR

İÇİNDEKİLER

KONULAR SAYFA

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER.....3

MATERYEL VE METOD 17

BULGULAR.....22

TARTIŞMA.....43

SONUÇ.....46

ÖZET……..47

KAYNAKLAR.....51

TABLOLAR

Tablo 1. …… 7

VEA'ların kalp hızı türbülansı ölçümü için uygunluk kriterleri

Tablo 2. …… 13

Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreler

Tablo 3. …… 14

Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreler

Tablo 4. …… 15

Kalp hızı değişkenliği zaman ve frekans bağımlı parametrelerin korelasyonu

Tablo 5. …… 15

Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal değerleri

Tablo 6. …… 23

Olguların demografik özellikleri ve gruplara göre dağılımı

Tablo 7 A. …… 24

Koroner arter hastalığı grubu ve kontrol grubu kalp hızı türbülansı parametreleri: Türbülans başlangıcı değerleri

Tablo 7B …… 25

Koroner arter hastalığı grubu ve kontrol grubu kalp hızı türbülansı parametreleri: Türbülans eğimi değerleri

Tablo 8. …… 27

Koroner arter hastalığı grubu klinik özellikleri ve TB değeri ile ilişkisi

Tablo 9. …… 27

Koroner arter hastalığı grubu klinik özellikleri ve TE değeri ile ilişkisi

Tablo 10. …… 28

Kontrol grubu klinik özellikleri ve TB değeri ile ilişkisi

Tablo 11. …… 28

Kontrol grubu klinik özellikleri ve TE değeri ile ilişkisi

Tablo 12. …… 29

Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametrelerinin koroner arter hastalığı grubu ve kontrol grubunda değerleri

Tablo 13. …… 30

Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametrelerinin koroner arter hastalığı grubu ve kontrol grubunda değerleri

Tablo 14 A …….. 32

Koroner arter hastalığı grubunun damar skoru alt gruplarının ve kontrol grubunun kalp hızı türbülansı parametrelerinin değerleri

Tablo 14 B …….. 33

Koroner arter hastalığı grubunun damar skoru alt gruplarının ve kontrol grubunun kalp hızı türbülansı parametrelerine göre karşılaştırılması

Tablo 15 A …….. 35

Koroner arter hastalığı grubunda damar skoru alt gruplarının ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreleri değerleri

Tablo 15 B ……36-37

Koroner arter hastalığı grubunda damar skoru alt gruplarının ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametrelerine göre karşılaştırılması

Tablo 16 A …… 38

Koroner arter hastalığı grubunda damar skoru alt gruplarının ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreleri değerleri

Tablo 16 B.…… 39

Koroner arter hastalığı grubunda damar skoru alt gruplarının ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametrelerine göre karşılaştırılması

Tablo 17. ……..40

Kalp hızı türbülansı parametrelerinin Gensini skoru ile ilişkisi

Tablo 18. …… 41

Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin Gensini skoru ile ilişkisi

ŞEKİLLER

Şekil 1. ……...5

Koroner arteryel dolaşım şeması

Şekil 2. ……...6

VEA sonrası kan basıncı ve RR aralıkları değişimi

Şekil 3. ……...8

Kalp hızı türbülansı parametreleri örneği

Şekil 4. ……9

VEA atım sonrası normal ve anormal KHT örneği

Şekil 5.……10

Post infarkt hastalarda KHT mortalitenin güçlü risk belirleyicisi olduğunu gösteren çalışmalar

Şekil 6. ……14

Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreler

Şekil 7. ……19

Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri.

Şekil 8. ……20

Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri

Şekil 9. ……26

Koroner arter hastalığı grubu ve kontrol grubu kalp hızı türbülansı parametreleri patolojik değerlerinin karşılaştırması

Şekil 10. ……...30

Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreleri değerlerinin koroner arter hastalığı grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırması

Şekil 11. ……31

Kalp hızı değişkenliğinde frekans bağımlı parametreleri değerlerinin koroner arter hastalığı grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırması

KISALTMALAR

DM : Diabetes mellitus

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

EKG : Elektrokardiogram

HT : Hipertansiyon

KAH : Koroner arter hastalığı

KHD : Kalp hızı değişkenliği

KHT : Kalp hızı türbülansı

TB : Türbülans başlangıcı

TE : Türbülans eğimi

VEA : Ventriküler erken atım

GİRİŞ

Koroner arter hastalıkları (KAH) günümüzde, mortalite ve morbiditenin majör nedenleri arasındadır. Yapılan çalışmalar, mortalite oranının % 28.9 ile % 36.3 arasında olduğunu göstermektedir. KAH tedavisindeki tüm ilerlemelere rağmen, bu hastalığa bağlı mortalite oranı halen yüksek seyretmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılına kadar öngördüğü mortalite nedenlerinin başında koroner kalp hastalığı birinci sırayı alacaktır (1, 2). Bu nedenle yüksek mortalite riskinin önceden belirlenebilmesi tedavinin yönlendirilmesi açısından çok önemlidir. Kardiyak hastalıklarda mortalite riskini belirlemede birçok yöntem kullanılmaktadır. Kalp hızı türbülansı (Heart Rate Turbulence) ve kalp hızı değişkenliği (Heart Rate Variability) son zamanlarda bu amaçla kullanıma girmiş noninvaziv yöntemlerdendir (3,4). Sempatik aktivitede artış şeklinde otonomik aktivitedeki dengesizliğin kardiyak elektrofizyolojiyi etkilediği, ventriküler aritmi ve ani ölüm riskini artırdığı bilinmektedir.

Kalp hızı türbülansı (KHT) ventriküler erken atım (VEA) sonrası, sinüs hızındaki fizyolojik değişiklikler olarak tanımlanmış olup vagal aktivitenin iyi bir göstergesi ve total mortalitenin güçlü belirleyicisi olarak kabul edilmiş yeni noninvaziv bir yöntemdir (3). VEA'dan sonra gelişen hızlanma ve yavaşlama tarzında bifazik fizyolojik dalganmaları ifade eder ve bu dalgalanmalar kardiyak otonom sinir sisteminin cevabı olarak değerlendirilir (5-7). KHT parametreleri, VEA'dan sonra kalp hızındaki erken hızlanmayı tarif eden türbülans başlangıcı (turbulence onset) ve geç yavaşlamayı tarif eden türbülans eğimi (turbulence slope) olarak tanımlanmıştır (3). Kalp hastalarında bozulmuş KHT'nin mortalite ile ilişkili olduğu, birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle postinfarkt ve konjestif kalp yetersizliği hastalarında çok merkezli randomize bir kaç çalışmada KHT parametrelerinin güçlü risk belirleyicileri olduğu gösterilmiştir (3, 8-10).

Sinüs ritmindeki kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıklar sürekli olarak değişmektedir. Kalp hızı değişkenliği (KHD) parasempatik ve sempatik sistemin kalp hızı üzerine olan etkilerini gösteren, nispeten yeni bir otonomik testtir. KAH'de azalmış KHD otonom sinir sistemindeki bozulmayla ilişkilidir ve mortalitenin güçlü bir belirleyicisidir(11). Beş dakikalık ya da 24 saatlik EKG kayıtlarından zaman bağımlı

metod (time domain) ve frekans bağımlı metod (frequency domain) olmak üzere iki ana yöntemle yapılır (4,12).

KHT'nin akut iskemik sendromlarda, infarktüs geçirmiş olgularda mortalite yönünden önemli bir risk belirleyici olduğunu gösteren çalışma sonuçları olmasına rağmen(13, 14), literatürde KHT'nin stabil koroner arter hastalığındaki yeri ve önemini belirten bilgiler kısıtlıdır. Bu konuyla ilgili sadece Alfonso ve ark'nın çalışması olup, stabil koroner hastalığı olanlarda normal kardiyak fonksiyonlara sahip olanlardan farklı olarak KHT parametrelerinin bozulduğu ortaya konmuştur (15). Bu çalışma az sayıda olguyla, daha önce miyokard infarktüsü geçiren hastalar da dahil edilerek yapılmış, ayrıca koroner arter hastalığının ciddiyetini ve yaygınlığını değerlendirmede Gensini ve vessel skoru kullanılmamıştır. Stabil koroner arter hastalığında KHT araştırılarak, hastalığın yaygınlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkinin saptanması mortalite riskini belirleme yönünden uyarıcı olabilir.

Çalışmamızda stabil koroner arter hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre KHT değerinde farklılık olup olmadığını ve KHT ile koroner arter hastalığının yaygınlık ve ciddiyeti arasında ilişkiyi araştırmayı, ayrıca otonom sinir sistemi işlevlerini değerlendirmede daha önceden kabul görmüş bir noninvaziv risk belirteci olan KHD ile KHT parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KORONER ARTER HASTALIĞI

KAH aterosklerozun koroner arterleri tutması sonucu gelişen ve günümüzde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. KAH'ın prevalansı gelişmiş ülkelerdedüşmekte, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde ise artmaktadır. KAH prevalansının azalmasının en büyük nedeni, bu ülkelerde diyabet mellitus (DM) , sigara, kolesterol ve hipertansiyon (HT) gibi major risk faktörleriyle iyi mücadele edilmesidir. Riskin arttığı topluluklarda ise bu faktörlerde olumsuz yönde gidiş gözlenmiştir. Bugüne dek yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda KAH'na yol açan çok sayıda risk faktörü iyi tanımlanmış ve bunları ortadan kaldırmaya yönelik çalışmalar başlamıştır. Major risk faktörleriyle başarılı bir şekilde savaşılmasının kardiyak mortaliteyi azalttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (16).

KAH'ın preklinik formu çocukluk çağlarında başlar, orta ve ileri yaşlarda klinik form olarak karşımıza çıkar. Miyokard iskemisi ve/veya disfonksiyonu klinik belirtileri verir.

KAH'ın dört farklı klinik sonucu vardır: ani ölüm, kronik koroner kalp hastalığı, akut miyokard iskemisi sendromları ve konjestif kalp yetersizliği. Hastalığın stabilite derecesi bu sürenin en önemli belirleyicisidir.

KAH stabil angina pektoris kliniğinde ise, elektrokardiyogram (EKG) veya diğer yöntemlerle ortaya konan sessiz miyokard iskemisi formunu sergiler. Ani ölüm dışında, akut koroner sendromların büyük bir kısmını akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina oluşturur. KAH'nın ilk klinik ortaya çıkışı , %35'inde stabil angina pektoris, %30'unda akut miyokard infarktüsü, %20-25'inde ani ölüm ,%10'unda kararsız angina, %1-2'sinde de konjestif kalp yetersizliğinine neden olan iskemik kardiyomiyopati olarak saptanmıştır (17).

Kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda, korunma stratejileri ile mortalite ve morbiditede anlamlı azalma elde edildiği kesin olarak kanıtlanmıştır (18). Bu hastalarda anamnez, fizik muayene ve EKG'nin yanında. egzersiz (stres) EKG, 24 saatlik EKG takibi

(Holter monitoring), stres miyokard perfüzyon görüntülemesi ekokardiyografi ve koroner anjiyografi tanı koymada, tedavi ve prognozu belirlemede sıklıkla kullanılmaktadır. En önemli prognoz göstergelerinden biri KAH'ın yaygınlığı ve şiddetidir. CASS çalışmasında proksimal stenozların distal lezyonlara göre prognoz için daha fazla önem taşıdığı gösterilmiştir (19).

Miyokard iskemisinin semptomları "angina pektoris" terimi ile tanımlanır. Anginanın sıklığı, şiddeti ve süresinin aylarca aynı karakterde olması durumuna "stabil angina = kararlı angina" denir. Çevresel ve emosyonel faktörlere bağlı olarak miyokard oksijen tüketiminin ya da ihtiyacın arttığı durumlarda ortaya çıkar. Miyokard iskemisi epizodları bazen ağrısız olabilir ve "sessiz iskemi" olarak adlandırılır. Hastaların bazılarında iskemi atakları her zaman sessiz olabilirken, diğerlerinde ise anginalı ve sessiz iskemi atakları birlikte de bulunabilir.

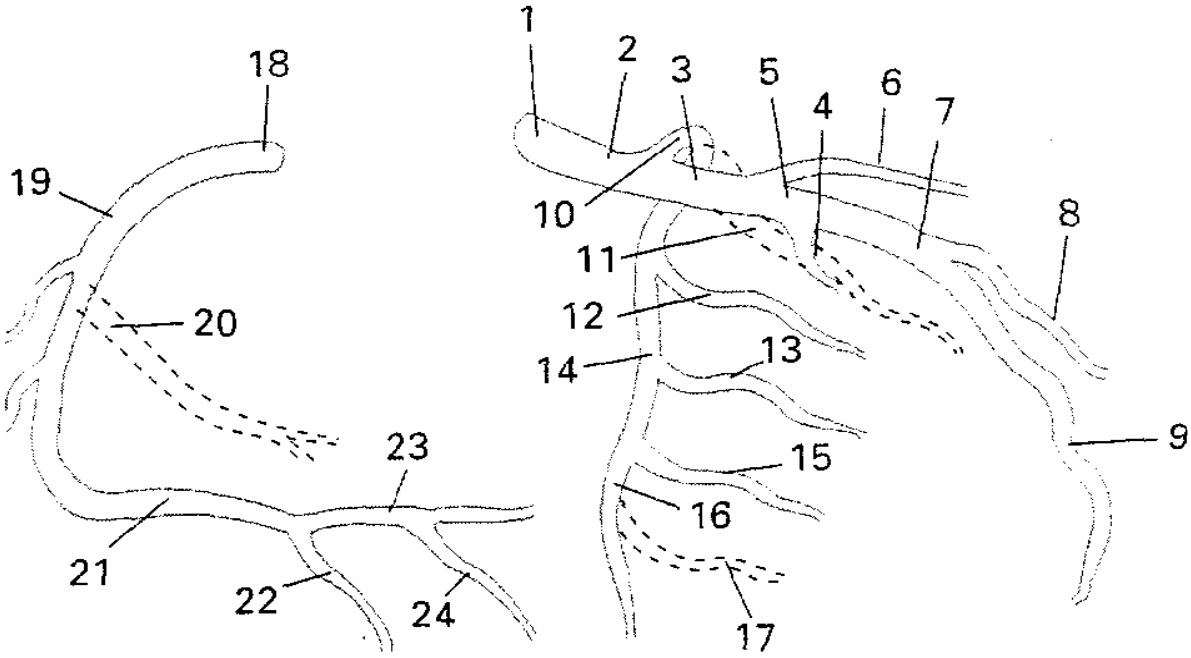
Angina pektorise çoğu kez koroner arterlerin ateromatöz daralmaları neden olur ve miyokard perfüzyonu ve miyokardın oksijen gereksinimi arasındaki denge bozulduğunda ortaya çıkar. Koroner kan akımının miyokardın oksijen gereksimimini karşılayamaması için koroner arterlerdeki daralmanın en az %50-%70 arasında olması gerektiği kabul edilmektedir. Ayrıca koroner arter darlığının önemi lümen çapının yanısıra darlık sayısı ve uzunluğu ile de ilişkilidir.

Stabil angina tanısı alan hastaların büyük bir kısmının prognozu iyidir. Bu hastalarda mortalite %2-3, nonfatal miyokard infarktüsü ise yılda %2-3 düzeylerindedir (20). Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda koroner aterosklerozun büyük çoğunlukla yavaş ilerlediği gözlenmiştir. Ancak kompleks plaklarda ilerleme kompleks olmayanlara göre çok daha hızlıdır. Darlık derecesi ile gelişecek kardiyak komplikasyonlar arasında da net bir ilişki saptanmamıştır (21). Anjiyografi yapıldıktan 26 ay sonra miyokard infarktüsü geçiren hastaların %52'sinde ilk lezyonun <%20'den ve %78'inde de %50'den daha küçük olduğu saptanmıştır (22).

Stabil anginalı hastaların tedavisinde revaskülarizasyondan yarar görecek yüksek riskli hastaların saptanması önemlidir. Bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu, sol ana koroner arter hastalığı, üç damar hastalığı, proksimal LAD hastalığının randomize kontrollü

çalışmalarda önemli kötü prognoz göstergeleri olduğu gösterilmiş. Ayrıca medikal tedaviye rağmen ciddi angina tanımlayan veya fonksiyonel testlerle erken evrede iskemi saptanan hastalarda da yalnızca medikal tedavi ile prognozun kötü olduğu ve revaskülarizasyondan yarar gördüğü gösterilmiştir (23-25).

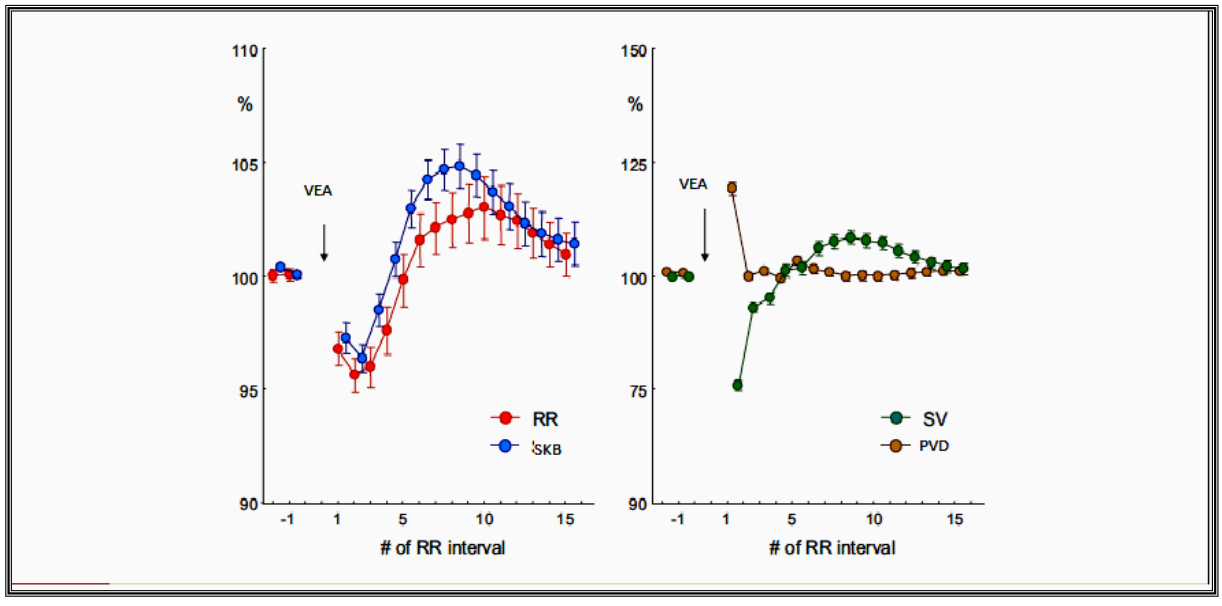
Koroner anjiyografi ise KAH'nin anatomik önemini ve ciddiyetini göstermede kullanılan en güvenilir yöntemdir (Şekil 1). Deneyimi yüksek merkezlerde yapıldığında mortalitesi çok düşüktür (%0,1). Fakat KAH olan her olguya rutin olarak diyagnostik amaçlı koroner anjiyografi yapılması önerilmemektedir. Daha öncede bahsettiğimiz gibi stabil anginalılarda prognozun iyi oluşunu göz önünde tutarak tedaviye cevap vermeyen ciddi angina, noninvaziv testlerde ciddi ve yaygın iskemi, ciddi aritmi saptanan hastalarda, mesleki gerekliliklerle kesin tanı gerektiren durumlarda, koroner anjiyografi yapılması önerilmektedir (26, 27).



Şekil 1. Koroner arteryel dolaşım şeması. (1,2. sol ana koroner arter, 3, 5, 7, 9. sol anterior desandan koroner arter, 6, 8. diagonal dallar, 4. majör septal perforan dal, 10, 14, 16. atrioventrikuler olukta sirkumfleks koroner arter, 11. ramus intermedius, 12, 13, 15. obtuse marjinal dallar, 17. sirkumfleks koroner arterin posterior desandan dalı, 18, 19, 21, 23. atrioventrikuler olukta sağ koroner arter, 20. sağ koroner arterin büyük sağ ventriküler dalı, 22. sağ koroner arterin posterior desandan dalı, 24. sağ koroner arterin sol ventriküler dalı.).

KALP HIZI TÜRBÜLANSI

KHT, VEA'ya cevap olarak sinüs ritmi siklus uzunluğundaki dalgalanmalar olarak tanımlanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda barorefleks duyarlılığını yansıttığı gösterilmiştir. (3,28). Schmidt ve ark. ilkdefa KHT 'yi tanımlamışlardır. Akutmiyokart infarktüsü geçiren hastaların Holter kayıtlarını inceledikleri çalışmalarında KHT'yi gösteren ikiparametreyi, türbülans başlangıcı (TB) ve türbülans eğimi (TE) olarak göstermişlerdir(3). Patofizyolojisi kesin olarakbilinmemekle beraber KHT, ventrikülofazik sinüs aritmisiyle benzer mekanizmaları paylaşmaktadır ve arteriyel barorefleks yanıtın bu dalgalanmadan sorumlu tutulmaktadır (6,29).VEA'ya bağlı kan basıncındaki düşüş aort ve karotisteki baroreseptörler tarafından algılanıp cevap olarak vagal aktivitede azalma ve sempatik aktivitede artışa neden olmaktadır. Kompensatuar aralık bitimindeki normalatımla artan nabız basıncıda ters etki göstererek vagal aktivitede artma sempatik aktivitede azalmaya neden olmaktadır (3). Bu da kalp hızında önce artma ve daha sonra yavaşlamaya neden olmaktadır (Şekil 2).



Şekil2.VEA sonrası kan basıncı ve RR aralıkları değişimi (30)

SKB: Sistolik kan basıncı ,VEA :Ventriküler erken atım, SV:Strok volüm , PVD:Periferik vasküler resistans

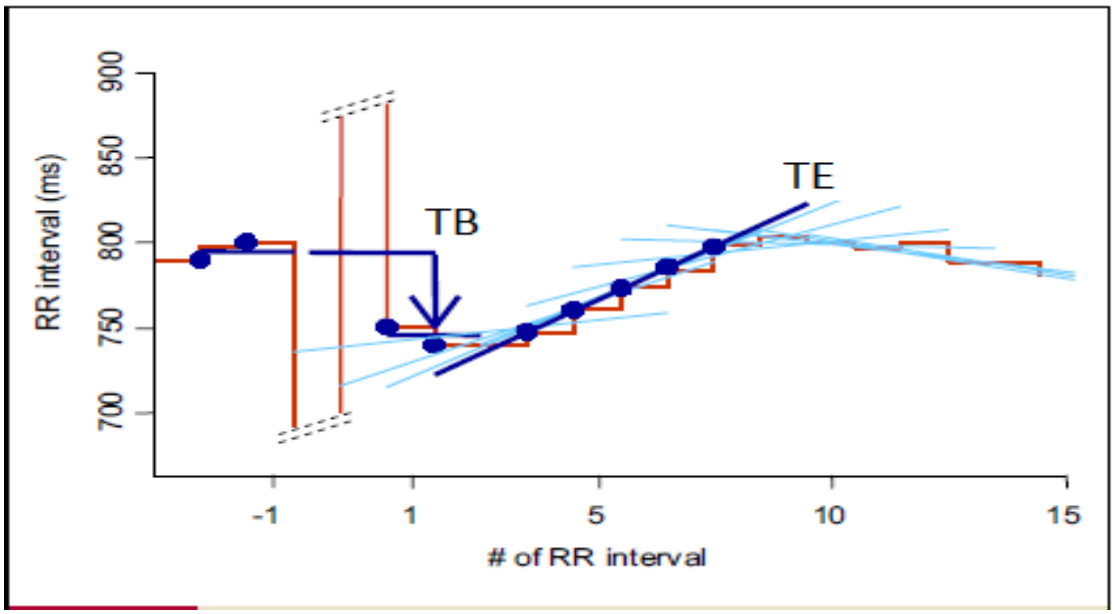
KHT parametreleri olan TB ve TE, sırası ile bu kalp hızı artışını ve azalmasını ifade etmektedir. Bu parametreler, genellikle 24 saatlik EKG Holter kayıtların bir program ile otomatik olarak hesaplanmaktadır. Ayrıca implante edilebilen kardiyoverter defibrilatörü olan hastaların cihaz hafıza kayıtlarından ve elektrofizyoloji laboratuarında intrakardiyak uyarı ile oluşturulan VEA'lar kullanılarak da hesaplanabilmektedir (31). Ancak alınan kayıtlardaki tüm VEA'lar, KHT parametlerinin hesaplanmasında kullanılamamaktadır. VEA'ların analizde kullanılabilmesi için bazı kriterler tanımlanmıştır (Tablo1)(5).

Tablo1.VEA'ların kalp hızı türbülansı ölçümü için uygunluk kriterleri

1. VEA öncesi 5 ve kompanzatuar duraklama sonrasındaki 15 sinüs vurusunda aritmi, parazit veya yanlış örnekleme olmamalıdır.
2. Sinus atımlarının RR aralıkları 300 ms'den kısa veya 2000 ms'den uzun olmamalıdır.
3. Ardışık iki RR aralığı arasında 200 ms'den fazla fark olmamalıdır.
4. RR aralıkları ile referans aralığı (VEA öncesi son 5 sinüs aralığı ortalaması) arasında %20'den fazla fark olmamalıdır.
5. Pre-ekstrasistolik aralık, normal RR aralığından en az %20 daha kısa olmalı ve post-ekstrasistolik aralık, referans aralığından en az %20 daha uzun olmalıdır.

VEA: Ventriküler erken atım

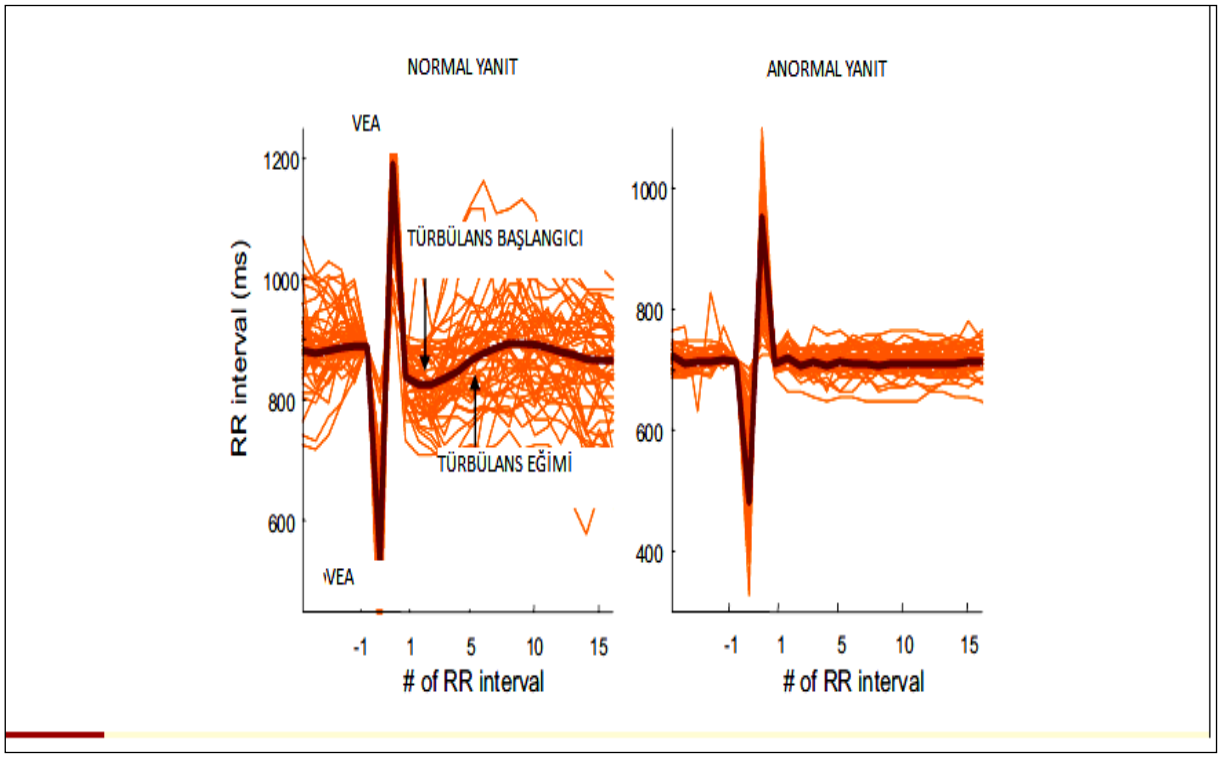
TB ve TE'nin normal değerlerini, Schmidt ve ark. sırasıyla <%0 ve >2.5 ms/RR olarak hesaplamışlardır (3). TB; yüzde (%) olarak ifade edilir ve bu değerin tanımı, "VEA sonrası ilk iki sinüs RR aralığı (RR1 ve RR2) ile VEA öncesi son iki sinüs RR aralığı (RR–2+RR–1) farkının, VEA öncesi son iki sinüs RR aralığına (RR–2+RR–1) oranının yüzde olarak ifadesi" şeklindedir. TE ise "VEA sonrası ilk 20 sinüs RR aralığı içindeki, ardışık 5'er RR aralığı dilimlerinin regresyon eğimi en fazla pozitif olan değer" olarak tanımlanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. Kalp hızı türbülansı parametreleri örneği (32)

TB: Türbülans başlangıcı, TE: Türbülans eğimi

Normal baroreseptör duyarlılığı olan kişilerde VEA'dan sonra sinüs ritmi karakteristik olarak önce hızlanmakta ve devamında yavaşlamaktadır (3). Bu barorefleks cevap mortalite açısından yüksek riskli hastalarda gözlenmemektedir (33,34) (Şekil4).

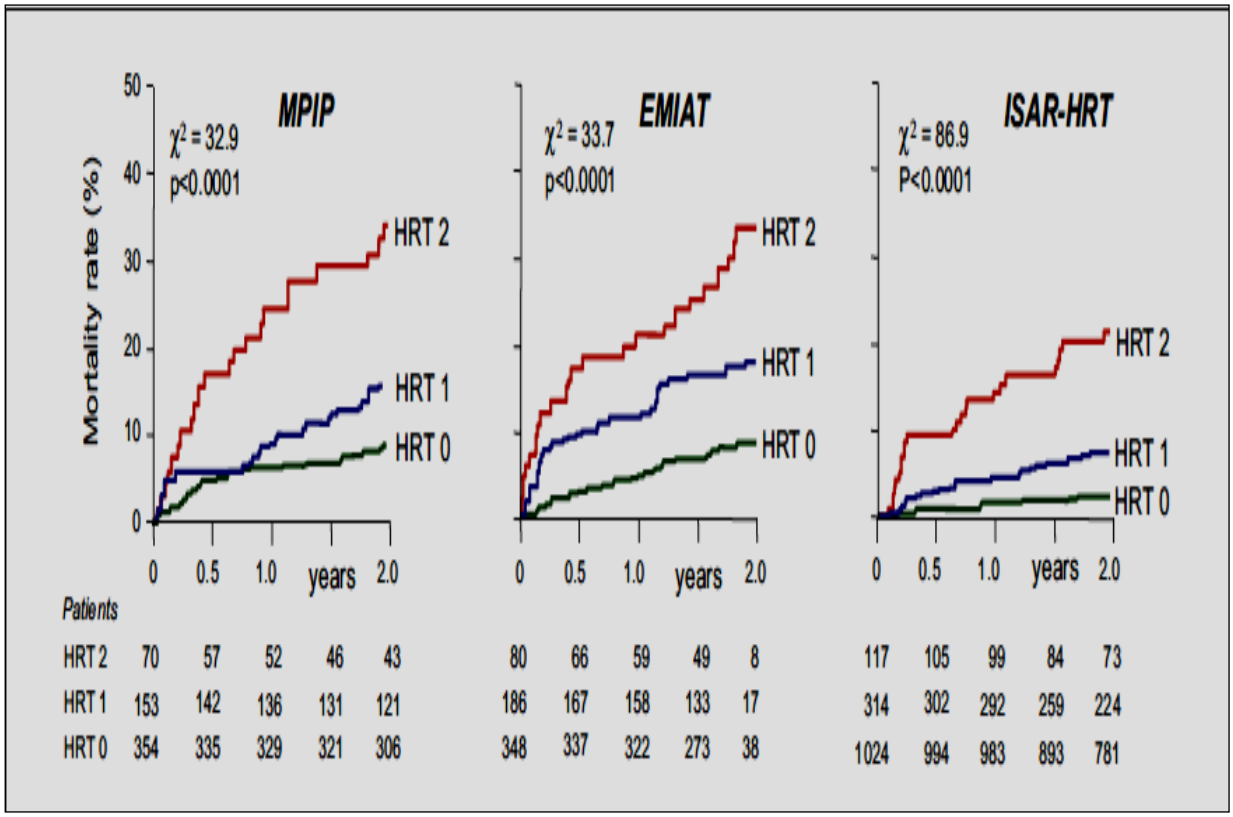


Şekil 4.VEA atım sonrası normal ve anormal KHT örneği(32)

VEA:Ventriküler erken atım

Literatürdeki MPIP**(** Multicenter Postinfarction Program) ve EMIAT (European Myocardial Infarction and Amiodarone Trial) çalışmalarında, plasebo grubundaki hastalar için bozulmuş TB ve TE değerleri, tek başına mortalitenin öngörülmesinde en kuvvetli bağımsız risk belirleyicileri olarak saptanmışlardır. Her iki çalışmada risk oranı TB için 3,2 ($p<0.0001$), TE için 3,2 ($p<0.0001$) olarak bulunmuştur (3). Yine ayrı bir çalışma olan ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) den elde edilen bilgilerde miyokard infarktüsü sonrası KHT'nin mortaliteyi saptama rölatif risk oranı 6.87 ($p<0.0001$) olarak belirtilmiştir (35).Prospektif yapılan ISAR(Innovative Stratification of Arrhythmic Risk) HRT (36) ve REFINE (Risk Estimation Following Infarction Noninvasive Evaluation) (37) çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda anormal KHT'nin, miyokard infarktüsü sonrası ani kardiyak ölümün en güçlü EKG bağımlı risk öngördürücüsü olduğu saptanmıştır (11) (Şekil 5). KHT, miyokard

infarktüsü sonrası mortalite riskinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.Bu nedenle Avrupa Kardiyoloji Derneği, KHT'yi vagal aktivitenin iyi bir belirteci ve total mortalitenin güçlü, bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul etmiştir (38).



Şekil 5. Post infarkt hastalarda KHT'nin mortalitenin güçlü risk belirleyicisi olduğunu gösteren çalışmalar(36), HRT 0 Grubu: TB ve TE değerleri normal olan grup, HRT 1 Grubu: İki parametreden birinin anormal olduğu grup, HRT 2 Grubu: Her iki parametrenin anormal olduğu grup

Konjestif kalp yetersizliği hastalarında barorefleks sensivitenin azaldığı iyi bilinmemekle beraber kardiyomiyopatili ve/ veya kalp yetersizliği hastalarının büyük bir kısmında KHT parametreleri anormal saptanmıştır (39).Son zamanlarda yapılan MUSIC (Muerte Subitae Insuficiencia Cardiaca [Sudden Death in Heart Failure]) çalışmasında TB ve TE değerleriyle kalp yetersizliğinin boyutu arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (40). Ayrıca bu hastalarda efektif medikal tedaviyle TB ve TE değerlerinde düzelme olabileceği de bildirilmiştir (41,42). KHT kalp yetersizliğinde prognostik önemini iki büyük çalışmada araştırılmış ve orta derece de risk öngördürücü olarak saptanmıştır. Bu çalışmalardan biri UK-HEART (United Kingdom Heart Failure Evaluation and

Assessment of Risk) olup KHT parametreleriyle dekompansasyon arasında güçlü ilişki saptanmıştır(43). MUSIC çalışmasında da kalp yetersizliği hastalarında ani ölüm ve kalp yetersizliğine bağlı ölümlerin güçlü ön gördürücüsü olduğu belirtilmiştir (44).

KHT akut iskemik sendromlar (13,14), miyokard infarktüsü geçirmiş olgular (3, 11, 35- 38) dışında hipertrofik kardiyomiyopati (45) mitral valve prolapsusu (46), opere fallot tetralojisi (47) ve stent restenozu (48) gibi birçok konularda da araştırılmış, opere fallot tetralojisi olan hastalarda mortalite yönünden ve stent restenozunu öngörmede önemli bilgiler vermiştir.

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Sinüs ritmindeki kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi olağan bir durumdur. Kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonomik sistemin tonüs değişiklikleridir. Parasempatik uyarıya bağlı kalp hızı yavaşlarken, sempatik uyarıya bağlı ise kalp hızı hızlanmaktadır (12). Kalbin otonomik kontrolü istirahatte parasempatik sistem tarafından düzenlenmektedir. Solunum sürekli parasempatik sisteme uyarı gönderen en önemli bileşendir ve kalp hızı üzerindeki etkisi her zaman vagal uyarılardaki değişiklikler üzerinden olur. Bunun sonucunda da solunumsal sinüs aritmisi ortaya çıkar. Ayrıca fiziksel veya ruhsal stres, egzersiz ve metabolik değişikliklere yanıt olarak da kalp hızında daha yavaş ve daha az kestirilebilir değişiklikler ortaya çıkabilir. Birçok hastalık bu otonomik dengeyi etkilenmekte ve gelişen kardiyak otonomik fonksiyon bozuklukları ölümcül ritim bozukluklarının oluşmasına zemin hazırlamaktadır (49).

Solunum, ortostatik değişim ve valsalva manevrasına kan basıncı cevabı, el sıkma, mental aritmetik ve soğuk-basınç testine kan basıncı cevabı gibi bir çok yöntem kardiyak otonomik fonksiyonları belirlemede kullanılabilen klasik testlerdendir (50). Fakat bu testler otonomik fonksiyonları tam manasıyla belirlemede yetersiz kalabilmektedir (51). KHD, parasempatik ve sempatik sistemin kalp hızı üzerindeki etkilerini gösteren, nispeten yeni kullanıma giren bir testtir. Beşdakikalık kısa ya da 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları

üzerinden, zaman bağımlı, frekans bağımlı, geometrik ve non-lineer metodlar kullanılarakKHD ölçümleri yapılabilmektedir. KHD ölçümünde ilk adım, yüzey EKG'de ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. Aslında sinoatriyal uyarıyı P dalgaları yansıtıyor olmasına rağmen, EKG'de R dalgalarını belirlemek daha kullanışlı olduğundan R dalgaları KHD analizinde kullanılmaktadır. Bu ölçüm yapılırken R dalgaları kullanıldığından anormal vuruların (erken vuru vb) kayıttan çıkarılması gerekmektedir. Kaydedilen R dalgalarının %85 ve fazlası normal R vurusu ise ölçüm yapılabilir (52).

Holter programı aracılığıyla oluşturulan vuru dosyasındaki normal-normal (NN) R aralıkları, KHD ölçümünde temel alınır. Bu yöntemle zaman bağımlı metod ve frekans bağımlı metod olmak üzere iki ana ölçümle KHD parametreleri hesaplanır.

1-Zaman bağımlı ölçümler: Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarındaki normal kalp atımları arasındaki zaman aralıklarının analizine dayanır. Bu amaçla birçok indeks geliştirilmiştir. Bunların en sık kullanılanları tabloda gösterilmiştir (52) (Tablo 2).

Tablo 2. Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreler

Değişken	Birim	Tanım
NN	ms	İki normal kalp vurumu arasındaki süre
SDNN	ms	Kayıt süresince bütün NN aralıklarının standart sapması
SDNN indeks	ms	Beş dakikalık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
SDANN	ms	Beş dakikalık kayıtlarda ortalama NN aralıklarının standart sapması
SDANN indeks	ms	Beş dakikalık kayıtlarda ortalama NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
RMSSD	ms	Kayıt süresince ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü
pNN50	%	Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısının tüm NN sayısına bölümü

NN aralıklarının aralarındaki farklardan hesaplanan indeksler (RMSSD, pNN50) kısa süreli ölçümler olarak tanımlanıp, kalp hızındaki yüksek frekanslı değişimleri gösterirler. Bu parametreler kalp hızındaki diürnal ve diğer etmenlerden kaynaklanan etkilerden bağımsız olup vagal etkiyle düzenlenen otonom tonüsteki değişiklikleri işaret ederler (53). NN aralığından hesaplanabilen parametrelerde (SDNN, SDANN, SDNN indeksi) diürnal etkilenim mevcuttur ve kalp hızında solunumsal kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır (54).

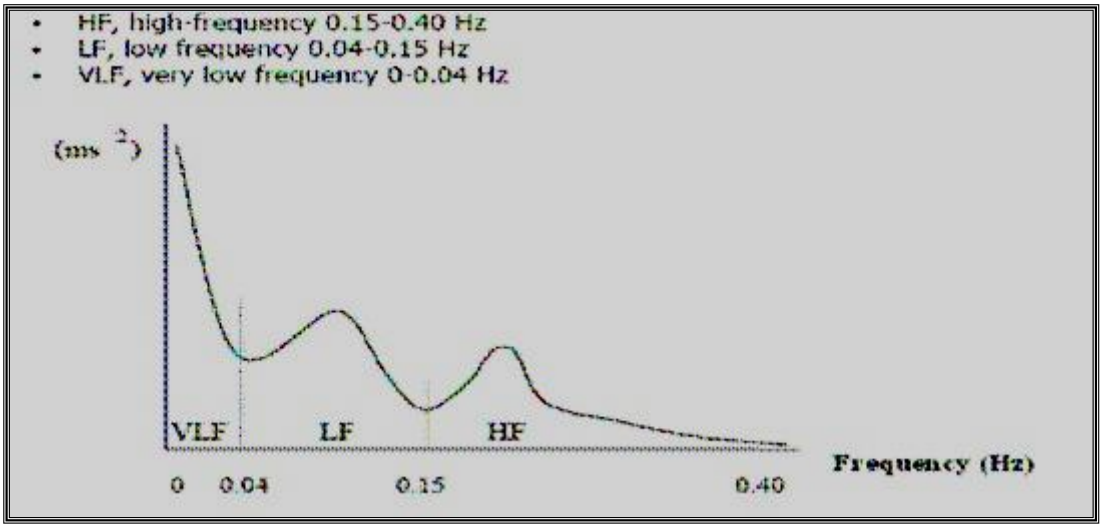
2. Frekans bağımlı ölçümler: Frekans bağımlı değişkenler, 5 dakikalık ya da 24 saatlik kayıtların 5'er dakikalık bölümlerinden hesaplanabilmektedir. Kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılırak hesaplama yapılır. Bu yöntemle farklı frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki değişme miktarları bulunur (4). Frekans bağımlı parametreler "Power Spectral Density" analiziyleyapılan ölçümler 0-0.5 Hertz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur. Bu frekans bantları ve özellikleri tabloda gösterilmiştir (52)(Tablo 3).

Tablo 3. Kalp hızı değişkenliği frekansbağımlı parametreler

Değişken	Frekans bandı	Frekans (Herz)	Özellikleri
HF	Yüksek Frekans	0.15-0.40	Parasempatik aktivasyonla ilgilidir. Solunumdan etkilenir
LF	Düşük Frekans	0.04-0.15	Sempatik aktivasyonla ilgilidir. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktiviteyle ilgilir
VLF	Çok Düşük Frekans	0.003-0.04	
ULF LF/HF oranı Total Power	Ultra Düşük Frekans	< 0.003	Sempatovagal fonksiyon hakkında bilgi verir

HF: Yüksek frekans,LF:Düşük frekans,VLF: Çok düşük frekans,ULF:Ultra düşük frekans

En sık LH, HF frekans parametreleri ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF parasempatik etkiyi, LFsempatik etki hakkında bilgi vermektedir. LF'nin HF'ye oranı ise,sempatovagal dengeyi yansıtmaktadır (52). Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin arasında kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır (Tablo 4).



Şekil 6. Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreler

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans

Tablo 4. Kalp hızı değişkenliği zaman ve frekans bağımlı parametrelerin korelasyonu

SDNN	Total Power
SDANN	ULF
SDNN İNDEKS	VLF
pNN50,RMSSD	HF
SDNN	SDANN
RMSSD	pNN50

(Kısaltmalar için bkz. Tablo 2)

Farklı araştırıcılar tarafındançok sayıda değişik KHD parametreleri incelendiğinden, bu karmaşayı gidermek amacıyla Avrupa Kardiyoloji Dernegi ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından 1996 yılında KHD kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuzda önerilen standardizasyona göre zaman ölçümlerinden genel KHD'yi yansıtan SDNN, uzun dönem komponentleri gösteren SDANN ve kısa dönem komponentleri belirten RMSSD'dir. Bu parametrelerin normal değerleri Tablo 5'de gösterilmiştir (52).

Tablo 5. Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal değerleri

Zamansal Ölçümler	Normal Değerler
SDNN (ms)	141±39
SDANN (ms)	127±35
RMSSD (ms)	27±12

Diğer zaman bağımlı KHD parametreleri SDNN indeks ve pNN50' de sık kullanılır, fakat bu parametreler için önerilen bir standardizasyon yoktur (4,12,52).

KHD ölçümleri, otonom tonüsü yansıttığı gibi, çeşitli hastalıklarda ani ölüm, kardiyak ve genel mortalite riski hakkında önemli bilgiler verir (12). KHD'de azalma, sempatik tonüs artışı ve vagal tonüs azalmasının bir göstergesi olup, ölümcül ventriküler aritmi riskinde artışı gösterir. (54). Azalmış KHD'nin; diyabetik nöropatinin erkenbelirteci olarak (4) ve akut miyokard infarktüsü sonrası risk belirlemedeki klinik önemi çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır (11,55, 56).

Daha önce bahsedilen "Multicentre Post-Infarction Program" (MPIP) çalışmasında, akut miyokard infarktüsü geçiren 800'den fazla hastanın SDNN parametreleri değerlendirilmiştir ve SDNN<50 ms olan hastalarda akut kardiyak ölüm riski, SDNN>100 ms olanlara göre 5 kattan yüksek saptanmıştır (55). Bir başka çalışmada Quintana ve ark. miyokard infarktüsü geçiren bireylerde azalmış KHD'nin, mortalite ve aritmik komplikasyonların bağımsız risk belirleyicisi olduğunu göstermiştir (56).

MATERYEL VE METOD

Çalışmaya daha önce efor anginası şikayetiyle Enstitümüze Nisan 2011 ile Ekim 2012 tarihleri arasında başvurmuş, rutin tetkikleri yapılmış, stabil koroner hastalığı ön tanısı ile 24 saaatlik ritim Holter kaydı ve koroner anjiyografisi yapılmış olan 163 olgu alınmıştır. Koroner anjiyografi de KAH saptanan olgular koroner arter hasta grubunu (KAH grubu), koroner arterleri normal bulunan olgular ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Retrospektif olarak 24 saatlik ritm Holter tetkiklerinden KHT değerleri olan TB ve TE hesaplanmıştır. Olguların KAH yaygınlığı ve ciddiyeti, damar skoru ve Gensini skoruna göre hesaplanarak; bulunan skor ile, KHT arasındaki ilişki araştırılmıştır. Daha sonra Holter kayıtlarında KHD parametreleri ile KAH yaygınlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişki hesaplanmış ve KHT parametreleri ile karşılaştırılmıştır.

KAH grubu ve kontrol grubunda yapılmış olan 24 saatlik Holter monitör kayıtları incelenmiştir. Kayıtlar DMS Cardioscan 12 Holter sistemine ait bilgisayar ortamında analiz edilmiştir. 24 saatlik Holter mönitor kayıtlarında en az bir VEA olan olguların TB ve TE değerleri, VEA'lar kullanılarak, HRT analiz programı aracılığıyla otomatik olarak hesaplanmıştır.

Programın VEA olarak değerlendirdiği her vuru, görsel olarak değerlendirilip ve analiz için uygun olmayanlar vurular incelemeden çıkarılmıştır. TB ve TE'nin hesaplanmasında, Schmidt kriterleri kullanılmış(3); buna göre TB, aşağıdaki formülle hesaplanmıştır :

$$TB = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})}{(RR_{-2} + RR_{-1})} \times 100$$

TB; yüzde (%) olarak ifade edilir ve bu değerin tanımı, "VEA sonrası ilk iki sinüs RR aralığı (RR1 ve RR2) ile VEA öncesi son iki sinüs RR aralığı (RR–2+RR–1) farkının,

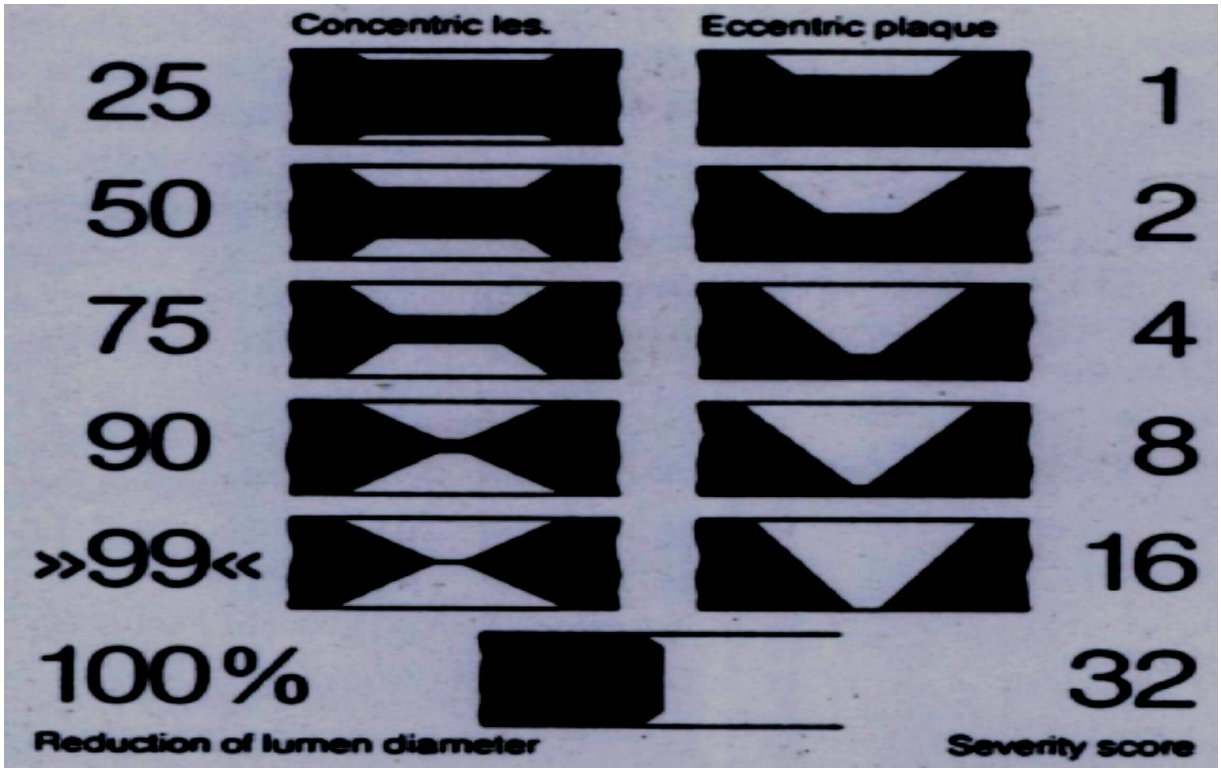
VEA öncesi son iki sinüs RR aralığına (RR–2+RR–1) oranının yüzde olarak ifadesi" şeklindedir. TE ise “VEA sonrası ilk 20 sinüs RR aralığı içindeki, ardışık 5’er RR aralığı dilimlerinin regresyon eğimi en fazla pozitif olan değer" olarak tanımlanmıştır.

TB değeri, her VEA için ayrı ayrı hesaplanarak ve ortalaması alınmıştır. TE ise ortalama takogram üzerinden hesaplanarak, TB için ≥%0 ve TE için ≤2.5 ms/RR değerleri anormal olarak kabul edilmiştir.

24 saatlik EKG kayıtlarında zaman bağımlı KHD parametreleri (SDNN, SDNN indeksi, SDANN, RMSSD, pNN50) , frekans bağımlı parametreleri (HF, LF, VLF, LF/HF, Total Power) otomatik olarak hesaplanmıştır. .Ayrıca LF ve HFdeğerlerinden özellikle LF değeri solunumsal sinus aritmisinden etkilenmektedir. Bu nedenle kaydedilen dalga formunun toplam spektral gücü (TP) ve çok düşük frekans bandı (VLF) verileri kullanılarak HF/(TP-VLF) x100 formülüyle düzeltilmiş HF (normalised unit HF- HFnu), LF/(TP-VLF)x100 formülüyle de düzeltilmiş LF (normalised unit LF- LFnu) hesaplanmıştır (52).

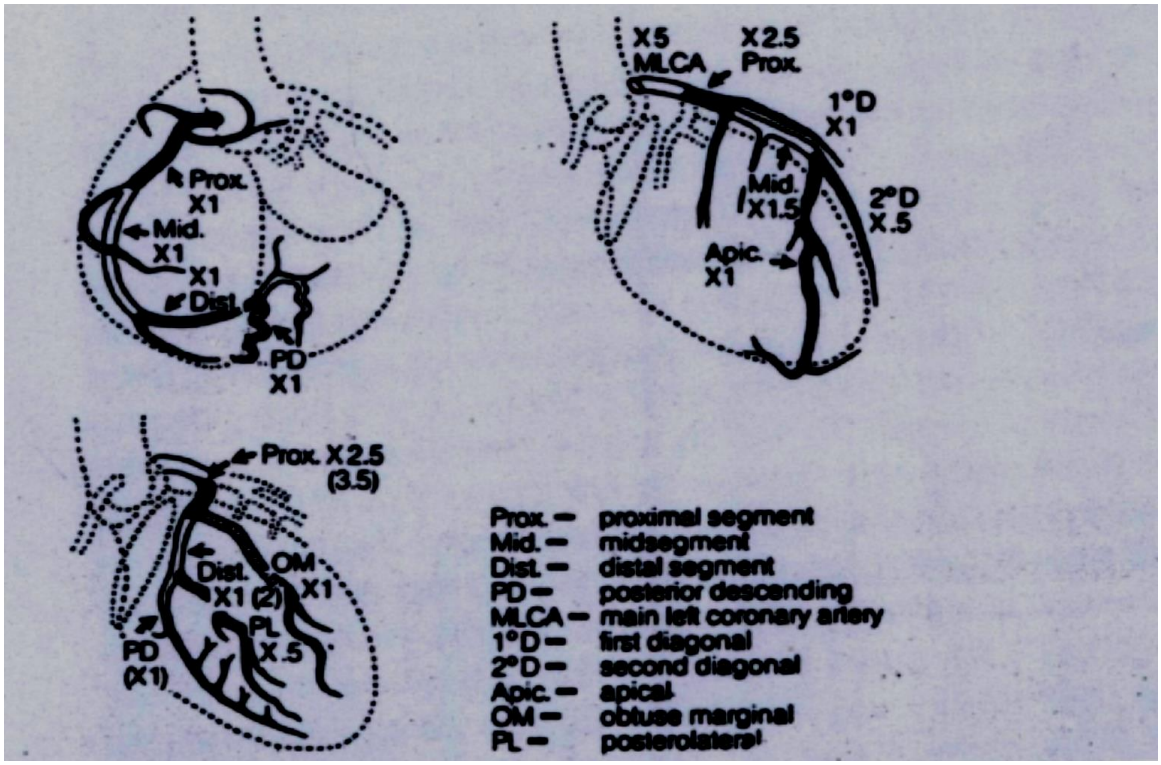
Koroner anjiyografi skorlaması damar skoru (vessel scor) (57) ve Gensini skoru (58) kullanılarak yapılmıştır. Damar skoru anlamlı koroner darlık (>%50) bulunan damar sayısına göre yapılmış, tutulan damar sayısına göre 0-3 arası skorlama yapılmıştır. KAH grubunda, koroner arter darlığı >%50 olan olgular damar skoruna göre gruplandırılmıştır.

KAH’ın ciddiyeti Gensini skoru ile hesaplanmıştır. Gensini skorlamasında %1-%25 darlık 1, %26-%50 darlık 2, %51-%75 darlık 4, %76-90 darlık 8, %91-99 darlık 16, total tıkalı ise 32 derecelemesi yapılmaktadır.



Şekil 7. Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri (58)

Daha sonra darlık yerinin önemine göre katsayı ile çarpılmaktadır, örnek olarak ana koroner arter 5 ile, proksimal LAD ve Cx 2.5 ile, LAD orta kısmı 1.5 ile, distal LAD, ilk diagonal, proksimal, mid, distal sağ koroner, mid distal Cx 1 ile, ikinci diagonal ve posterolateral dal 0.5 ile çarpılır. Gensini skoru tüm koroner damarların skorları toplamı olarak bulunur.



Şekil 8. Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri (58).

Çalışma popülasyonu:

Akut koroner sendrom, geçirilmiş miyokard infarktüsü, revaskülarizasyon öyküsü (PTCA ve CABG), valvuler kapak hastalığı, kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon ve kalıcı pacemakeri olan olgularla antiaritmik ilaç kullanan olgular çalışmaya alınmamıştır.

İSTATİSTİKİ ANALİZ

Hastaların demografik özellikleri için verilerin aritmetik ortalamaları alındı ve standart sapmaları hesaplandı (ort ± SD). Temel klinik özelliklerden kategorik olanlar ki-kare (χ^2) ve Student T testi ile değerlendirildi. $P<0.05$ bulunması gruplar arasında anlamlı fark olarak kabul edildi. İki nicel değişken arasındaki ilişki korelasyon testi ile karşılaştırıldı. Pearson korelasyon katsayısı (r değeri) ile ortaya konuldu. "r" değerin (-) olması ilişkinin ters yönde, (+) olması aynı yönde olduğu şeklinde değerlendirildi. İkiden fazla sayısal değişkenin analizi için Oneway Anova testi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde birbirine bağımlı değişkenlerin etkilerinin değerlendirilmesinde lojistik regresyon testi uygulandı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 15,0 istatistik paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Tez çalışmamıza toplam 163 olgu alındı. Bu olguların 81'ikoroner arter hastaları grubunu oluşturdu, 82'sinin ise koroner arterleri normal bulundu ve bu olgular da kontrol grubunu oluşturdu.

Koroner arter hastalığı ve kontrol grubunun klinik özellikleri:

Çalışmamızdaki KAH grubunun yaşı 60 (±10.8), kontrol grubunun ise 53.1 (±9.6) olarak bulundu. KAH grubu olgularının; 45'i erkek (%55. 6), 36'sı (%44.4) kadın, 33'ü (%40.7) diyabetik, 60'ı (%74.1) hipertansif, 22'si (%27.2) sigara içen, 43'ü (53.1) beta bloker kullanan bireylerdi. Kontrol grubunda ise olguların 40'ı erkek (%48.8), 42'si (%51.2) kadın, 15'i (%18.3) diyabetik, 38'i (%46.3) hipertansif, 23'ü (%28) sigara içen, 16'sı (%19.5) beta bloker kullananidi. KAH grubunun ve kontrol grubunun ortalama ejeksiyon fraksiyonu (EF) %60 olarak bulundu.

KAH grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. KAH grubunda yaş anlamlı biçimde yüksek saptandı. Ayrıca koroner arter hastalığı için risk faktörü olan DM, HT KAH gurubunda istatiksel anlamlı olarak yüksek saptandı. Sigara kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, KAH grubunda kontrol grubuna göre beta bloker kullanımı anlamlı derecede yüksek bulundu. Olguların demografik özellikleri ve gruplara göre dağılımı Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Olguların demografik özellikleri ve gruplara göre dağılımı

	KAH grubu n:81	**Kontrol grubu n:82**	**p değeri**
Yaş	60± 10.8	53.1± 9.6	**<0.0001**
Erkek cinsiyet	45 (%55.6)	40 (%48.8)	**AD**
DM	33 (%40.7)	15 (%18.3)	**0.002**
HT	60 (%74.1)	38 (%46.3)	**<0.0001**
Sigara	22 (%27.2)	23 (%28)	**AD**
Beta bloker	43.0 (53.1)	16 (19.5)	**<0,0001**

KAH: Koroner arter hastalığı, $p<0.05$: istatistiksel olarak anlamlı, AD : İstatistiksel olarak anlamlı değil

Kalp Hızı Türbülansı Parametrelerinin Değerlendirilmesi:

Çalışma olgularının 24 saatlik Holter kayıtlarından hesaplanan KHT parametreleri olan TB ve TE değerleri karşılaştırıldı. KAH grubunda TB anlamlı olarak yüksek saptanırken, yine TE, KAH kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Ayrıca $TB \geq 0$ ve $TE \leq 2.5$ değerleri patolojik olarak alındığında KAH grubunda kontrol grubuna göre hem TB hem de TE değerleri anlamlı olarak daha fazla patolojik saptanmıştır. Olguların hesaplanan KHT parametreleri ve karşılaştırması Tablo7A ve 7B'de gösterilmiştir.

Tablo7A. Koroner arter hastalığı grubu ve kontrol grubu kalp hızı türbülansıparametreleri: Türbülans başlangıcı değerleri

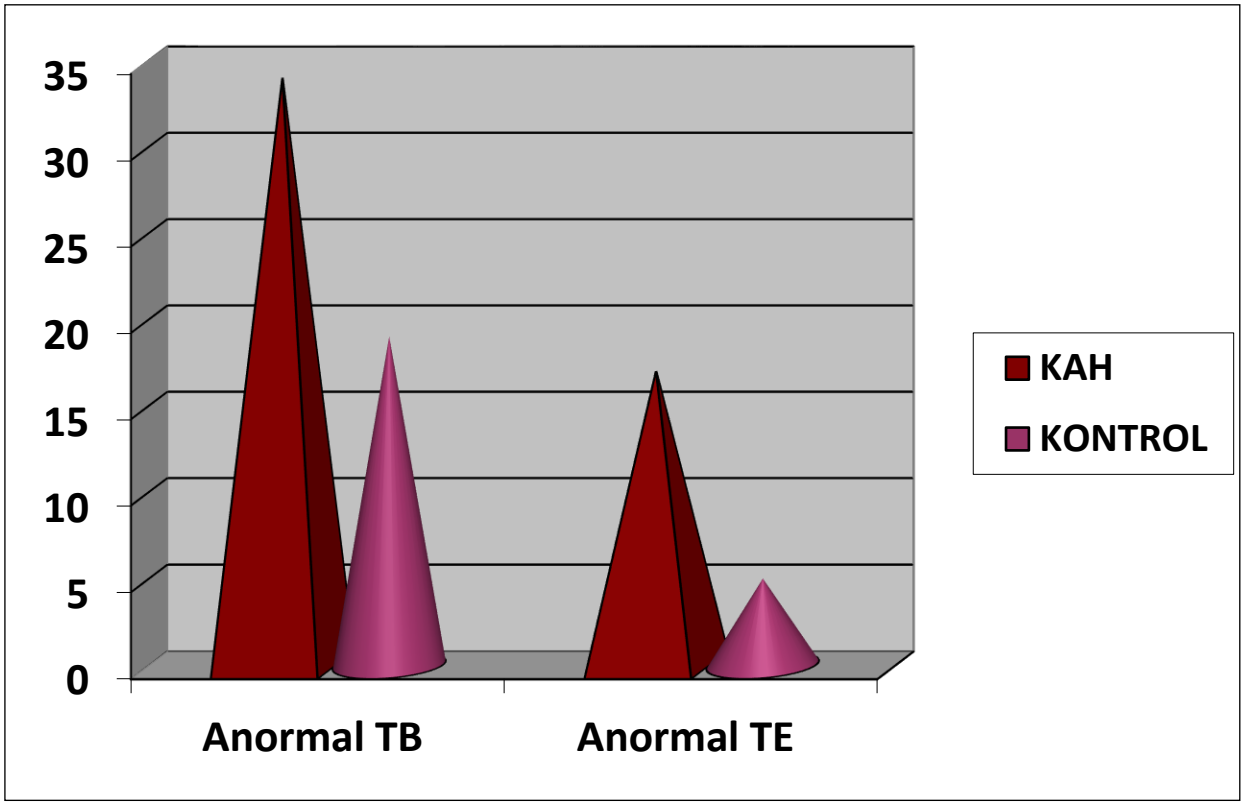
KHT parametreleri	Çalışma Grupları	n	Ortalama±SD	p	TB≥ 0 hasta sayısı	p
TB(%)	KAH grubu	81	-0.61±1.51	0.012	34 (%42)	0.010
	Kontrol grubu	82	-1.27±1.81		19 (%23.2)	

p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma, KAH : Koroner arter hastalığı, KHT: Kalp hızı türbülansı, TB: Türbülans başlangıcı

Tablo 7B. Koroner arter hastalığı grubu ve kontrol grubu kalp hızı türbülansıparametreleri: Türbülans eğimi değerleri

KHT parametreleri	Çalışma Grupları	n	Ortalama±SD	p	TE≤ 2.5 hasta sayısı	p
TE(ms/RR)	KAH grubu	81	4.81± 2.88	<0.0001	17 (%21)	0.005
	Kontrol grubu	82	6.75± 3.88		5 (%6.1)	

p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı, SD: Standart sapma, ms: Milisaniye, KAH: Koroner arter hastalığı, KHT: Kalp hızı türbülansı, TE: Türbülans eğimi



Şekil 9. Koroner arter hastalığı grubu ve kontrol grubu kalp hızı türbülansı parametreleri patolojik değerlerinin karşılaştırması

p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı, TB: Türbülans başlangıcı, TE: Türbülans eğimi

Çalışma olgularının klinik özellikleri ile ölçülen KHT parametreleri karşılaştırıldı. Buna göre KAH grubunda TB ve TE değeri patolojik olanlarla normal olanlar arasında yaş, cinsiyet, DM, HT, sigara ve beta bloker kullanımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunda ise TB değeriyle aynı klinik parametreler karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmazken, TE değeri patolojik olanlarda sadece DM oranı TE değeri normal olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Fakat yapılan lojistik regresyon analizinde TB ve TE'nin patolojik değerlerini öngörmesinde klinik parametrelerin hiçbirinde anlamlı fark saptanmadı (p> 0.05) (Tablo 8-11).

Tablo 8. Koroner arter hastalığı grubu klinik özellikleri ve TB değeri ile ilişkisi

KAH grubu klinik özellikleri	TB Normal	TB Patolojik	p
Yaş	61,15±11,02	58,62±10,42	AD
Erkek cinsiyet	24(%51,1)	21(%61,8)	AD
DM	16(%34)	17(%50)	AD
HT	34(%72,3)	26(%76,5)	AD
Sigara	14(%29,8)	8(%23,5)	AD
Beta bloker	22(%46,8)	21(%61,8)	AD

AD: Anlamlı değil, TB: Türbülans başlangıcı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus

Tablo 9. Koroner arter hastalığı grubu klinik özellikleri ve TE değeri ile ilişkisi

KAH grubu klinik özellikleri	TE Normal	TE Patolojik	p
Yaş	59,61±11,0	61,88±10,1	AD
Erkek cinsiyet	34(%53,1)	11(%64,7)	AD
DM	25(%39,1)	8(%47,1)	AD
HT	47(%73,4)	13(%76,5)	AD
Sigara	15(%23,4)	7(%41,2)	AD
Beta bloker	31(%48,4)	12(%70,6)	AD

AD: Anlamlı değil, TE : Türbülans eğimi, HT : Hipertansiyon, DM : Diabetes Mellitus

Tablo 10. Kontrol grubu klinik özellikleri ve TB değeri ile ilişkisi

KAH grubu klinik özellikleri	TB Normal	TB Patolojik	p
Yaş	53,51±8,82	51,74±12,03	AD
Erkek cinsiyet	33 (%52,4)	7 (%36,8)	AD
DM	12 (%19)	3 (%15,8)	AD
HT	32 (%50,8)	6 (%31,6)	AD
Sigara	19 (%30,2)	4 (%21,1)	AD
Beta bloker	12 (%19)	4 (%21,1)	AD

AD: Anlamlı değil, TB: Türbülans başlangıcı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus

Tablo 11. Kontrol grubu klinik özellikleri ve TE değeri ile ilişkisi

KAH grubu klinik özellikleri	TE Normal	TE Patolojik	p
Yaş	52,92±9,68	55,80±8,84	AD
Erkek cinsiyet	38 (%49,4)	2 (%40)	AD
DM	12 (%15,6)	3 (%60)	0,013
HT	35 (%45,5)	3 (%60)	AD
Sigara	22 (%28,6)	1 (%20)	AD
Beta bloker	15 (%19,5)	1 (%20)	AD

AD: Anlamlı değil, TB: Türbülans başlangıcı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus

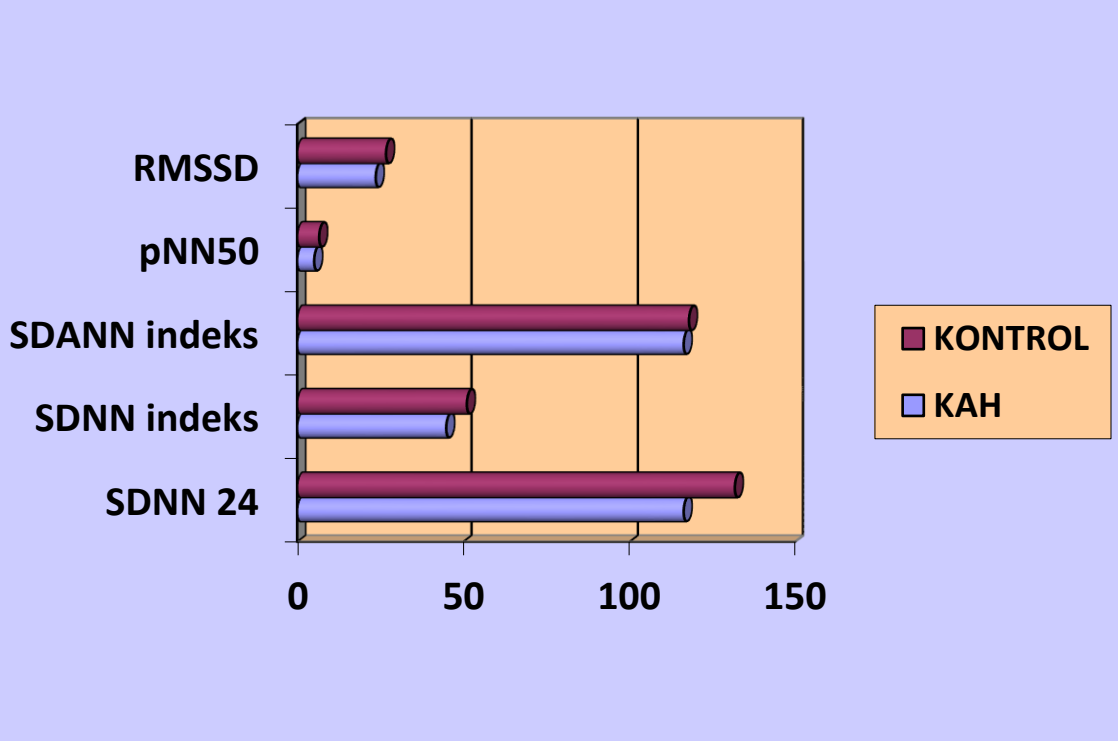
Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Değerlendirilmesi:

Çalışma olgularının 24 saatlik Holter kayıtlarından hesaplanan KHD zaman bağımlı (SDNN, SDNN indeks, SDANN indeks, pNN50, RMSSD) ve frekans bağımlı (Düzeltilmiş HF, Düzeltilmiş LF, LF\ HF oranı) parametreleri karşılaştırıldı. KAH grubunda zaman bağımlı parametrelerden SDNN, SDNN indeks değerleri anlamlı olarak düşük saptanırken, iki grup arasında SDANN indeks, pNN50, RMSSD değerleri arasında

anlamlı fark saptanmadı. Frekans bağımlı parametrelerden düzeltilmiş LF, KAH grubunda anlamlı olarak düşük saptandı, fakat gruplar arasında düzeltilmiş HF, LF\ HF oranı arasında istatiksel fark saptanmadı. Olguların hesaplanan KHD parametreleri ve karşılaştırması Tablo 12 ve 13 ’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametrelerinin koroner arter hastalığı grubu ve kontrol grubunda değerleri

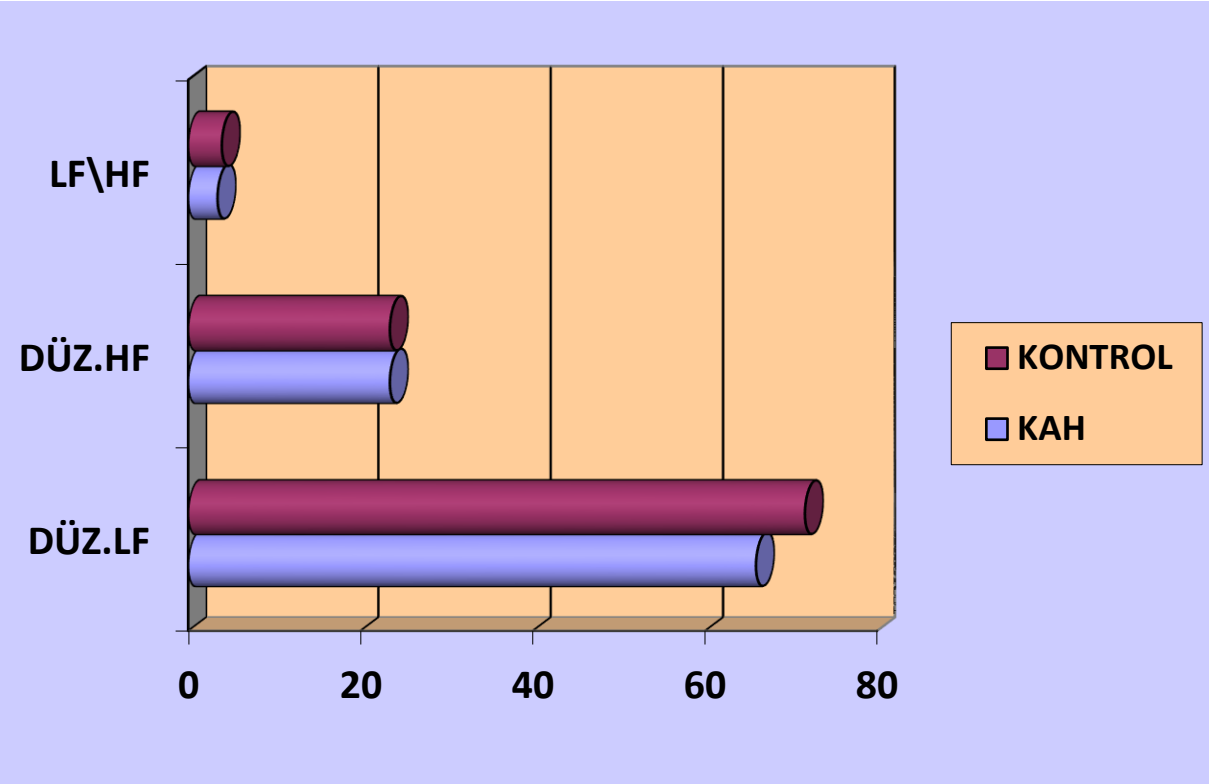
KHD	**Çalışma grubu**	**n**	**Ortalama±SD**	**p**
SDNN	**KAH**	**81**	**116,3±36,3**	
	KONTROL	**82**	**131,8±39,7**	**0,010**
SDNN indeks	**KAH**	**81**	**44,8±15,0**	
	KONTROL	**82**	**51,0±16,7**	**0,013**
SDANN indeks	**KAH**	**81**	**106,3±36,7**	
	KONTROL	**82**	**117,9±37,9**	**0,052**
pNN50	**KAH**	**81**	**5,1±7,0**	
	KONTROL	**82**	**6,6±7,8**	**0,184**
RMSSD	**KAH**	**81**	**23,6±11,3**	
	KONTROL	**82**	**26,7±12,1**	**0,094**



Şekil 10. Kalp hızı değişkenliğizaman bağımlı parametreleri değerlerinin koroner arter hastalığı grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırması**,** p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 13. Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametrelerinin koroner arter hastalığı grubu ve kontrol grubunda değerleri

KHD	Çalışma grubu	n	Ortalama±SD	p
Düzeltilmiş LF	KAH	81	65,9±20,2	
	KONTROL	82	71,6±14,6	0,041
Düzeltilmiş HF	KAH	81	23,4±10,1	
	KONTROL	82	23,40±10,6	0,992
LF\HF	KAH	81	3,4±2,2	
	KONTROL	82	3,9±2,5	0,193



Şekil 11. Kalp hızı değişkenliğindefrekans bağımlı parametreleri değerlerinin koroner arter hastalığı grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırması**,** $p<0.05$: istatistiksel olarak anlamlı

Kalp hızı türbülansıve kalp hızı değişkenliği parametrelerinin koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilişkisi

a) KHT ve KHD parametrelerinin tutulan damar sayısı ile ilişkisi (vessel skor ile değerlendirme) :

Koroner anjiyografi sonuçlarına göre, çalışmaya alınan 163 olgunun 82'sinde (% 50,3) normal koroner arterler, 81'inde (% 49,7) KAHsaptandı. Koroner arter hastası olarak değerlendirilen 23'ünde (%14,1) anlamlı darlık yapamayan KAH, 28'inde (%17,2) 1 damar hastalığı, 19'unda (%11,7) 2 damar hastalığı ve 11'inde (%6,7) 3 damar hastalığı bulundu. KHD ve KHT parametrelerinin tutlan damar sayısı ile ilişkisi araştırıldı.

Yapılan karşılaştırmalarda; Kontrol gurubuyla 1, 2 ve 3 damar hastaları karşılatırıldığında hem TE hem de TB parametreleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo14 A-B). Ayrıca bakılan anlamlı darlık yapmayan KAH hastaları ile kontrol grubu ve 1, 2, 3 damar hastaları arasında da TB ve TE değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (TB: -0,96± 1,47, p> 0,05, TE: 5,05±2,32, p> 0,05).

Tablo 14A. Koroner arter hastalığı grubunundamar skoru alt gruplarının ve kontrol grubunun kalp hızı türbülansı parametrelerinin değerleri

KHT parametresi	Damar skoru		**n**	**Ortalama ±SD**
TB (%)	**Kontrol grubu**		82	-1,27 ± 1,81
	KAH	**1**	28	-0,41 ± 1,54
		2	19	-0,78±1,62
		3	11	-0,06 ± 1,30
TE (ms\RR)	**Kontrol grubu**		82	6,75 ± 3,87
	KAH	**1**	28	4,74 ± 2,61
		2	19	4,82 ± 3,65
		3	11	4,5± 3,45

SD: Standart sapma, KAH: Koroner arter hastalığı.

Tablo 14 B. Koroner arter hastalığı grubunundamar skoru alt gruplarının ve kontrol grubunun kalp hızı türbülansı parametrelerine göre karşılaştırılması

KHT parametreleri	Damar skoru			p
TB	Kontrol grubu		1	0.931
			2	0.777
			3	0.166
	KAH	1	0	0.135
			2	0.946
			3	0,977
		2	0	0.777
			1	0.946
			3	0,788
		3	0	0,166
			1	0,977
			2	0,788
TE	Kontrol grubu		1	0,66
			2	0,186
			3	0,256
	KAH	1	0	0,66
			2	1,0
			3	1,0
		2	0	0,186
			1	1,0
			3	0,99
		3	0	0,256
			1	1,0
			2	0,99

p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı

KHD parametreleri olan zaman ve frekans bağımlı ölçümler kontrol grubu ve 1, 2, 3 damar hastalarıyla karşılaştırıldığında; SDNN 24, 2 ve 3 damar hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Ayrıca 3 damar hastalarıyla 1 damar hastaları arasıda da anlamlı fark sapatandı. SDNN indeks değerlerinde kontrol grubuyla 3 damar hastalarında ve 1 damar hastalarıyla 3 damar hastaları arasında anlamlı fark saptandı. Yine SDANN indeks değerlerine bakıldığında kontrol grubuyla 3 damar hastaları arasında ve 1 damar hastaları ile 3 damar hastaları arasında anlamlı fark saptandı. Diğer zaman bağımlıparametreler olan pNN50 ve RMSSD değerlerinde kontrol grubuyla 1, 2, 3 damar hastaları arasında anlamlı fark saptanmadı. Frekans bağımlı parametreler incelendiğinde alt gruplar arasında kontrol grubuyla düzeltilmiş LF, düzeltilmiş HF ve LF/HF oranlarında fark saptanmadı. KHD parametrelerinin değerleri vedamar skoru ile karşılaştırılması Tablo 15A-B ve 16A-B ‘de özetlenmiştir.

Tablo 15A. Koroner arter hastalığı grubunda damar skoru alt gruplarının ve kontrol grubunun kalp hızı kalp hızı değişkenliğizaman bağımlı parametreleri değerleri

KHD parametresi	Damar skoru		n	Ortalama ±SD
SDNN	Kontrol grubu		82	131,87± 39,73
	KAH	1	28	118,25± 28,32
		2	19	104,21±33,45
		3	11	80,55 ± 28,60
SDNN indeks	Kontrol grubu		82	51,07 ± 16,77
	KAH	1	28	44,68 ± 11,64
		2	19	44,68 ± 17,59
		3	11	33,64± 12,25
SDANN indeks	Kontrol grubu		82	117,96± 33,95
	KAH	1	28	107,82± 29,53
		2	19	100,95±42,71
		3	11	70,73 ± 26,85
pNN50	Kontrol grubu		82	6,66 ± 7,86
	KAH	1	28	4,36 ± 6,92
		2	19	3,58 ± 4,03
		3	11	4,09± 5,04
RMSSD	Kontrol grubu		82	26,71± 12,12
	KAH	1	28	21,71± 6,85
		2	19	20,89±8,92
		3	11	21,27 ± 9,72

SD: Standart sapma, KAH: Koroner arter hastalığı, ms: Milisaniye

Tablo 15 B. Koroner arter hastalığı grubundadamar skoru alt gruplarının ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametrelerine göre karşılaştırılması

KHD parametreleri	Damar skoru			p
SDNN	Kontrol grubu		1	0.414
			2	0.023
			3	0.00
	KAH	1	0	0.414
			2	0.679
			3	0,029
		2	0	0.023
			1	0.679
			3	0,409
		3	0	0,00
			1	0,029
			2	0,409
SDNN indeks	Kontrol grubu		1	0,339
			2	0,497
			3	0,006
	KAH	1	0	0,339
			2	1,0
			3	0,279
		2	0	0,497
			1	1,0
			3	0,341
		3	0	0,006
			1	0,279
			2	0,341

p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı

KHD parametreleri	Damar skoru			p
SDANN indeks	Kontrol grubu		1	0.704
			2	0,351
			3	0,001
	KAH	1	0	0,704
			2	0,969
			3	0,036
		2	0	0,351
			1	0,969
			3	0,184
		3	0	0,001
			1	0,036
			2	0,184
pNN50	Kontrol grubu		1	0,619
			2	0,483
			3	0,819
	KAH	1	0	0,619
			2	0,997
			3	1,0
		2	0	0,483
			1	0,997
			3	1,0
		3	0	0,819
			1	1,0
			2	1,0
RMSSD	Kontrol grubu		1	0,287
			2	0,286
			3	0,590
	KAH	1	0	0,287
			2	0,999
			3	1,0
		2	0	0,286
			1	0,999
			3	1,0
		3	0	0,590
			1	1,0
			2	1,0

p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 16 A. Koroner arter hastalığı grubundadamar skoru alt gruplarının ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametrelerideğerleri

KHD parametresi	Damar skoru		n	Ortalama ±SD
Düzeltilmiş LF	Kontrol grubu		82	71,64± 14,64
	KAH	1	28	66,52± 21,37
		2	19	66,68 ± 23,56
		3	11	69,23 ± 11,18
Düzeltilmiş HF	Kontrol grubu		82	23,40 ± 10,66
	KAH	1	28	23,87 ± 10,79
		2	19	20,65 ± 9,32
		3	11	26,41 ± 9,41
LF/HF	Kontrol grubu		82	3,94 ± 2,57
	KAH	1	28	3,54 ± 2,41
		2	19	3,70 ± 2,29
		3	11	3,13 ± 1,71

SD: Standart sapma, KAH: Koroner arter hastalığı, ms: Milisaniye

Tablo 16B. Koroner arter hastalığı grubunda damar skoru alt gruplarının ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği frekans bağımlıparametrelerine göre karşılaştırılması

KHD parametreleri	Damar skoru			p
Düzeltilmiş LF	Kontrol grubu		1	0,682
			2	0,908
			3	0,993
	KAH	1	0	0,682
			2	1,0
			3	0,993
		2	0	0,908
			1	1,0
			3	0,996
		3	0	0,993
			1	0,993
			2	0,996
Düzeltilmiş HF	Kontrol grubu		1	1,0
			2	0,839
			3	0,898
	KAH	1	0	1,0
			2	0,838
			3	0,960
		2	0	0,898
			1	0,838
			3	0,594
		3	0	0,898
			1	0,960
			2	0,594
LF/HF	Kontrol grubu		1	0,946
			2	0,995
			3	0,843
	KAH	1	0	0,946
			2	0,999
			3	0,990
		2	0	0,995
			1	0,999
			3	0,973
		3	0	0,843
			1	0,990
			2	0,973

p<0.05: istatistiksel olarak anlamlı

KHD parametreleri anlamlı darlık yapmayan KAH grubuyla karşılaştırıldığında hem zaman bağımlı parametreler hem de frekans bağımlı parametreler açısından kontrol grubuyla anlamlı fark saptanmadı (p> 0,05).

b) KHT ve KHD parametrelerinin koroner arter darlığının derecesi ve lokalizasyonu ile ilişkisi (Gensini skoru ile değerlendirme):

KAH grubunun hesaplanan en düşük Gensini skoru 2, en yüksek 165 ve ortalama 35, 09± 34, 87'dır. Gensini skoru artışı TB değeri ile zayıf derecede pozitif korelasyon TE değeri ile zayıf derecede negatif korelasyon saptanmıştır. KHD zaman bağımlı parametreler olan SDNN 24, SDNN indeks, SDANN indeks, pNN50, RMSSD ile zayıf derecede negatif korelasyon saptandı, fakat frekans bağımlı parametreler ile Gensini skoru arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. Gensini skoru ile KHT ve KHD parametreleri Tablo17 ve 18'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Kalp hızı türbülansı parametrelerinin Gensini skoruile ilişkisi

KHT parametresi		Gensini skoru
TB	r	0,165
	p	0,036
TE	r	-0,193
	p	0,013

p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı, r: Pearson Correlation katsayısı

Tablo 18. Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin Gensini skoru ile ilişkisi

KHD Parametresi		Gensini Skoru
SDNN	r	-0,356
	p	<0.0001
SDNN indeks	r	-0,270
	p	0.001
SDANN indeks	r	-0,309
	p	<0,0001
pNN50	r	-0,192
	p	0,014
RMSSD	r	-0,220
	p	0.005
Düzeltilmiş LF	r	-0,016
	p	0,839
Düzeltilmiş HF	r	-0,085
	p	0,281
LF/HF	r	0,038
	p	0,626

p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı, r: Pearson Correlation katsayısı

KHT ve KHD Parametreleri Arasındaki İlişki:

KHT parametrelerinden TB ile zaman bağımlı parametler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Frekans bağımlı parametrelerden düzeltilmiş LF ve LF/HF oranı ile negatif korelasyon (sırasıyla; r: -0,277, p< 0,001; r:-0,251, p: 0,001) , düzeltilmiş HF ile pozitif korelasyon (r: 0,243, p: 0,002) saptandı. TE ile sadece zaman bağımlı parametrelerden RMSSD ve SDNN indeks arasında pozitif korelasyon (sırasıyla; r: 0,203, p: 0,009; r: 0,170, p: 0,030) saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda KAH grubunda kontrol grubuna göre istatiksel anlamlı olarak TB değerleri daha yüksek (% -0.61± 1.51, % -1.27±1.81, p= 0.012) , TE değerleri daha düşük (4.81±2.88, 6.75±3.87 ms/RR, p <0.0001) saptandı. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda(3) KHT parametreleri için belirlenen TB ≥ 0 ve TE ≤ 2.5 değerleri patolojik olarak alındığında KAH grubunda kontrol grubuna göre istatiksel anlamlı olarak daha fazla olguda hem TB hem de TE değerleri patolojik bulundu (sırasıyla KAH ve kontrol grubu;TB anormal: 34 hasta (%42), 19 hasta (%23,2), p:0,010; TE anormal: 17 hasta (%21), 5 hasta (%6,1), p: 0,005). Akut iskemik sendromlarda (13,14), infarktüs geçirmiş olgularda (3, 11, 35-38) KHT araştırılmış ve mortalite yönünden önemli bir risk belirleyici olduğu gösterilmesine rağmen literatürde KHT'nin stabil koroner arter hastalığındaki yeri ve önemini belirten bilgiler kısıtlıdır. Bu konuyla ilgili sadece Alfonso ve ark'nın 29 olguyla yapılmış çalışması olup, stabil koroner hastalığı olanlarda normal kardiyak fonksiyonlara sahip olanlardan farklı olarak KHT parametrelerinin bozulduğu ortaya konmuştur (15).

KAH grubu ve kontrol grubu klinik özellikler yönünden incelendiğinde; KAH grubunda yaş, DM, HT ve betabloker kullanımı anlamlı derecede fazla idi. KAH grubunun klinik özelliklerine baktığımızda KHT değerlerinin yaş, cins, DM, HT, beta bloker kullanımından bağımsız olarak patolojik olduğu görüldü. Miyokard infarktüsü geçirmiş hastaların da alındığı Alfonso ve ark'nın çalışmasında KHT parametreleri ile EF ve yaş arasında anlamlı derecede korelasyon saptanmış ancak stabil koroner arter hastalarında yaş ve sol ventrikül fonksiyonlarından bağımsız olarak KHT parametrelerinin bozulduğu bulunmuştur (15).

KHT değerleri ile KAH'nın yaygınlık ve ciddiyeti arasındaki ilişki araştırıldığında KAH yaygınlığını değerlendiren damar skoru ile KHT parametreleri yönünden her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

KHT parametrelerinin koroner arter hastalığının ciddiyetiyle ilişkisi araştırıldığında; TB ile Gensini skoru arasında pozitif korelasyon (r: 0,165, p: 0,036) ve TE değerleriyle Gensini skoru arasında negatif korelasyon (r: -0,193, p: 0,013) saptandı.

Yani KAH'ın ciddiyeti arttıkça KHT parametrelerinde daha fazla patolojik değerler saptandı. Bu sonuç, stabil koroner arter hastalarında belirgin miyokard hasarı olmadan ve normal sınırlarda EF olsa bile barorefleks aktivitenin ve kardiyak otonomik fonksiyonların bozulduğunu göstermektedir. Ayrıca bu patolojik değerler KAH'ın ciddiyeti arttıkça artmaktadır. Azalmış KHT'nin kardiyak ve genel mortalite riski konusunda önemli bilgiler verdiği bilinmektedir (3, 38). Bununla birlikte stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda gözlenen azalmış KHT'nin, bu hastalarda mortalite riskininin değerlendirilmesinde yeri olabilir.

KHD parametreleri incelendiğinde zaman bağımlı parametrelerden SDNN ve SDNN indeks, KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmakla birlikte (sırasıyla KAH ve kontrol grubu; SDNN: 116,3± 36,3 ms, 131,8± 39,7 ms, p: 0,010; SDNN index: 44,8± 15 ms, 51± 16,7 ms, p: 0,013), frekans bağımlı parametrelerden sadece düzeltilmiş LF değeri KAH grubunda anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla KAH ve kontrol gurubu; LFnu: 65,9±20,2, 71,6 ±14,6, p: 0,041). Alfonso ve ark. çalışması incelendiğinde KHD parametreleri KAH ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında benzer sonuçlar saptandığı görülmektedir (15).

KAH'ın ciddiyetiyle KHD zaman bağımlı parametreler olan SDNN, SDNN indeks, SDANN indeks, pNN50, RMSSD ile zayıf derecede negatif korelasyon saptandı, fakat frekans bağımlı parametreler ile Gensini skoru arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı.

Damar skoru ile yapılan karşılaştırmada ise SDNN değerinin 2 ve 3 damar hastalarında kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğu, ayrıca 1 ve 3 damar hastaları arasında da anlamlı fark olduğu bulundu. Yine SDNN indeks ve SDANN indeks değerlerinde kontrol grubu ve 3 damar hastalarıyla, 1 damar ve 3 damar hastaları arasında anlamlı fark saptanması tutulan sayısı arttıkça KHD zaman bağımlı parametrelerdeki düşüşün arttığını göstermektedir. KHT parametrelerinde olduğu gibi KHD parametrelerinde de stabil koroner arter hastalarında bozulma ve bu bozulmanın hastalığın yaygınlığı ve ciddiyetiyle ilişkisi bu hastalarda otonomik fonksiyonların bozulduğunu düşündürmektedir.

KHT parametreleriyle KHD parametreleri arasındaki ilişki araştırıldığında; TB ile frekans bağımlı parametrelerden düzeltilmiş LF ve LF/HF oranı ile negatif korelasyon, düzeltilmiş HF ile pozitif korelasyon saptandı. TE ile sadece zaman bağımlı parametrelerden RMSSD ve SDNN indeks arasında pozitif korelasyon saptandı. KHT ile KHD parametreleri arasındaki ilişkinin stabil koroner arter hastalarında da sürdüğü ve KHT parametrelerinin sempatovagal tonüs ile ilişkili olduğu söylenebilir. KHT ve KHD arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada TB ve TE, nerdeyse bütün zaman bağımlı KHD parametreleri (SDNN, Triangular indeks, RMSSD, NN50 sayısı) ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (59). Alfonso ve ark'nın çalışmasında ise KHT ile LF ve SDNN indeks ile arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (15). Çalışmamızda KHT'nin sonuçları kabul gören KHD gibi kardiyak otonomik sistem fonksiyonunu yansıtan bir yöntem olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar KAH'da artmış mortalite riskininin belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Çalışmamızda hasta grubumuzun daha önceden miyokard infarktüsü geçirmemiş ve EF' si normal olmasına rağmen KHT ve KHD parametrelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak patolojik saptanması, her ne kadar yüksek riskli olmayan stabil anginalı hastaların çoğunda prognoz iyi olsada (29) bu hastalardaki bozulmuş KHD ve KHT değerleri artmış mortalite riskini gösterebilir. Bu hastalarda riskin belirlenip tedavi stratejilerinin seçilip ve takibin planlanmasında yardımcı olabilir. Literatüre daha yeni girmiş KHT parametrelerinin nispeten daha eski olan KHD parametreleriyle benzer sonuçları vermesi, klinikte KHT kullanımının KHD kadar güvenilir olabileceğini düşündürebilir. Ancak bu tetkiklerin koroner arter hastalığına ışık tutması ve belki bir tanı aracı olarak kullanılabilmesi için daha geniş hasta populasyonlarının incelendiği daha fazla sayıda takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

SONUÇ

KHT 24 saatlik Holter monitor tetkiki ile ölçülen yeni non-invaziv bir tanı yöntemidir. KHD gibi yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığının çeşitli klinik formlarıyla ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmamızda yeterince veri bulunmayan stabil koroner arter hastalığında KHT'nın bozulduğu ve koroner arter hastalığının ciddiyeti ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Azalmış KHT'nin kardiyak, genel mortalite ve ani ölüm riski konusunda önemli bilgiler verdiği bilinmektedir. Bununla birlikte stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda gözlenen azalmış KHT'nin mortalite riskini saptamadaki yeri ise, daha geniş çaplı takip çalışmaları ile ortaya konmalıdır.

ÖZET

Stabil Koroner Arter Hastalarında Kalp Hızı Türbülansı ile Koroner Arter HastalığınınYaygınlığı ve Ciddiyeti Arasındaki İlişki

Amaç: Kalp hızı türbülansı (KHT) ventriküler erken atımlara(VEA) yanıt olarak sinüs ritmi siklüsündeki fizyolojik değişimleri ifade eder. Daha önce yapılan çalışmalarda KHT değerlerindeki anormal değerlerin mortalite artışı ile iligili olduğu ve otonomik fonksiyonları gösterdiği saptanmıştır. Fakat literatürde stabil koroner arter hastalarında KHT' nin önemi hakkında yeterli bilgi yoktur. Çalışmamızda stabil koroner arter hastalarında KHT parametrelerini ve koroner arter hastalığının ciddiyeti arasındaki ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyel ve Metod: Çalışmamıza Holter tetkikinde VEA saptanmış, daha önce miyokard infarktüsü ve revaskülarizasyon geçirmemiş koroner arter hastalığı (KAH) olan 81 (ortalama yaş: 60,8± 10,8 yıl, 45 erkek) hasta ile kontrol grubu olarak koroner anjiyografide normal koroner arterler ve normal ejeksiyon fraksiyonu (EF) saptanan 82 (ortalama yaş: 53,1± 9,6 yıl; 40 erkek)olgu alındı. 24 saatlik holter kayıtlarından KHT parametreleri olan türbülans başlangıcı (TB), türbülans eğimi (TE) hesaplandı. Ayrıca bu parametreler daha önce yararlılığı kanıtlanmış olan kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleriyle karşılaştırıldı. Koroner arter hastalığının ciddiyeti Gensini skoru ile değerlendirildi.

Bulgular: İki grup arasında KHT parametreleri arasında anlamlı fark saptandı. (sırasıyla KAH ve kontrol grubu; TB: % -0.61 ± 1.51, % -1.27 ± 1.81, p = 0.012; TE: 4.81 ± 2.88, 6.75 ± 3.87 ms/RR, p <0.0001), ayrıca TB ≥ 0% ve TE ≤2.5 ms/ RR değerleri patolojik olarak alındığında da KAH grubunda KHT parametreleri anlamlı olarak patolojik saptandı(sırasıyla KAH ve kontrol grubu; TB anormal: 34 hasta (%42), 19 hasta (%23,2), p:0,010; TE anormal: 17 hasta (%21) , 5 hasta (%6,1), p: 0,005,). KHT parametrelerinin koroner arter hastalığının ciddiyetiyle ilişkisi araştırıldığında; TB ile Gensini skoru arasında pozitif korelasyon (r: 0,165, p: 0,036) ve TE değerleriyle Gensini skoru arasında

negatif korelasyon (r: -0,193, p: 0,013) saptandı. Her iki grup KHD parametreleri açısından değerlendirildiğinde; SDNN, SDNN index ve LFnu değerleri KAH grubunda anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla KAH ve kontrol grubu; SDNN: 116,3± 36,3 ms, 131,8± 39,7 ms, p: 0,010; SDNN index: 44,8± 15 ms, 51± 16,7 ms, p: 0,013; LFnu : 65,9±20,2, 71,6 ±14,6, p: 0,041;). Ayrıca SDNN, SDNN index ve Gensini skor arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla; r: -0,356, p<0.001 ve r: -0,270, p: 0.001). KHT ve KHD parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; TB ile LFnu, HFnu ve LF/HF oranı arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla; r: -0,277; p< 0,001, r: - 0,243; p: 0,002, r: -0,251, p: 0,001). TE ile RMSSD ve SDNN index arasında pozitif korelasyon saptandı. (sırasıyla; r: 0,203; p: 0,009, r: 0,170, p: 0,030)

Sonuç: Çalışmamızda KHT ve KHD parametreleri stabil koroner arter hastalarında anlamlı olarak patolojik saptandı. Ayrıca her iki parametredeki anormal değerler koroner arter hastalığının ciddiyetiyle ilişkili bulundu.

Anahtar Kelimeler: Stabil koroner arter hastalığı, kalp hızı türbülansı, kalp hızı değişkenliği

ABSTRACT

Heart Rate Turbulence in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Its Relationship with The Severity of The Disease

Purpose: Heart rate turbulence (HRT) shows the physiologic changes in the sinus cycle that follow a ventricular premature complex. In previous studies; abnormal HRT associated with increased mortality and indicatesimpairments in cardiac autonomic function. There is no enough data in with stable coronary artery disease CAD). We investigated HRT in patients with stable CAD and its relationship with the severity of disease.

Material and Methods: We studied 81(mean age: 60,8±10,8 years; 45 men) patients with documented CAD who have ventricular premature complexes on Holter monitoring, normal ejection fraction (EF) and no history of myocardial infarction and revascularization (CAD group) and 82 (mean age: 53,1± 9,6 years; 40 men) patients with ventricular premature complexes, but have normal EF and coronary arteries (control group).HRT parameters turbulence onset (TO) and slope (TS) were analyzed on 24-hour Holter recordings. The findings of HRT were also compared with those of heart rate variability (HRV). Angiographic Gensini score were used to evaluate the severity of CAD.

Results: HRT parameters differed significantly between the 2 groups (TO: -0.61 ± 1.51% vs -1.27 ± 1.81%, $p = 0.012$; TS: 4.81 ± 2.88 vs 6.75 ± 3.87 ms/RR, $p < 0.0001$ in patients with CAD and control group), also when we considered that turbulence onset ≥ 0% and turbulence slope ≤2.5 ms/ RR values were abnormal, there was significant difference between the two groups; TO abnormal: 34 patients (42%) vs19 patients (23,2%), p:0,010; TS abnormal: 17 patients (21%) vs 5 patients (6,1%), p: 0,005 in patients with CAD and control group. The relationship between HRT parameters and severity of coronary artery stenosis was evaluated by Gensini score. A weak positive correlation was detected between TO and Gensini score (r: 0,165, p: 0,036) and a weak negative correlation was detected between TS and Gensini score(r: -0,193, p: 0,013).When HRV parameters of CAD and control groups were compared; SDNN, SDNN index and

LFnu values were found significantly decreased in CAD group (SDNN: 116,3± 36,3 msvs 131,8± 39,7 ms, p: 0,010; SDNN index: 44,8± 15 msvs51± 16,7 ms, p: 0,013; LFnu : 65,9±20,2 vs 71,6 ±14,6, p: 0,041 in patients with CAD and control group respectively). Also negative correlation between SDNN, SDNN index and Gensini score were found (r: -0,356, p<0.001 and r: -0,270, p: 0.001 respectively). Furthermore TO is negative correlated with LFnu, HFnu, and LF/HF ratio (r: -0,277; p< 0,001, r: - 0,243; p: 0,002, r: -0,251, p: 0,001 respectively). TS is positive corelated with RMSSD and SDNN index (r: 0,203; p: 0,009, r: 0,170, p: 0,030 respectively)

Conclusions: Our data show that HRT and HRV variables are impaired in patients with CAD patients versus those with control group and weakly correlated with severity of CAD.

Keywords: Stable coronary artery disease, heart rate turbulence, heart rate variability

KAYNAKLAR

1.Charles H, Hennekens C, Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risk factors. Circulation. 1998; 97: 1095-1102.

2.Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study . Lancet 1997; 349:1436-1442.

3. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet 1999; 353:1390–1396.

4.Malik M. Heart rate variability. Curr Opinion Cardiol1998; 13:36–44 1998; 351:478–484.

5. Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a 5-year review.
Heart Rhythm 2004; 1:732–738.

6.Mrowka R, Persson PB, Theres H, Patzak A. Blunted arterial baroflex causes“pathological” heart rate turbolence. Am J Physiol Regu Integr Comp Physiol 2000;279: 1171–1175

7. Watanabe MA, Marine JE, Sheldon R, Josephson ME. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. Circulation 2002;106:325–330.

8. Davies LC, Francis DP, Ponikowski P, Piepoli MF, Coats AJ. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol2001;87:737–742.

9. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT Jr, Camm AJ, et al and the ATRAMI Investigators. Heart rate turbulencebased predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). Am J Cardiol2002;89:184–190.

10. Koyama J, Watanabe J, Yamada A, Koseki Y, Konno Y, Toda S, et al. Evaluation of heartrate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure. Circ J2002;66:902–907.

11. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Lancet1998; 351:478–484.

12. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart ratevariability today. Prog Cardiovasc Dis. 2012; 55:321-331.

13. Sade E, Aytemir K, Oto A, Nazli N, Ozmen F, Ozkutlu H, et al.Assessment of heart rate turbulence in the acute phase of myocardial infarction for long-term prognosis**.** Pacing Clin Electrophysiol. 2003;26:544-550.

14. Ortak J, Weitz G, Wiegand UK, Bode F, Eberhardt F, Katus HA, et al. Changes in heart rate, heart rate variability, and heart rate turbulence during evolving reperfused myocardial infarction.Pacing Clin Electrophysiol. 2005 Jan;28 Suppl 1:S227-32.

15.Sestito A, Valsecchi S, Infusino F, Sgueglia GA, Bellocci F, Zecchi P, et al. Differences in heart rate turbulence between patients with coronary artery disease and

patients with ventricular arrhythmias but structurally normal hearts. Am J Cardiol. 2004 May 1;93(9):1114-8. Erratum in: Am J Cardiol. 2004; 94:1105-6.

16. Forrester JS, Merz NB, Bush TL. Task Force 4. Efficacy of risk factor management. JACC 1996; 27: 991-1006.

17.Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Arter Hastalığına Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu 2001 İstanbul.

18.Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M. Türkiye'de Erişkinler Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri sıklığı taraması: 3. Kalp hastalıkları prevalansı. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19:26-33.

19.Morris KG: Use of radionuclide angiography following acute myocardial infarction. In: Califf RM, Mark DB, Wagner GS (eds). Acute Coronary Care. 2nd ed. St.Louis. Mosby-Year Book, 1995; 797-813.

20.Silver MT, Rose GA, Paul SD, O'Donnell CJ, O'Gara PT, Eagle KA: A clinical rule to predict preserved left ventricular ejection fraction in patients after myocardial infarction. Ann Intern Med 1994; 121: 750-6.

21.Brunelli C, Cristofani R, L Abbate A for the OD1 Study Group: Long-term survival in medically treated patients with ischemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data. (The Italian CNR Multicenter Study OD1). Eur Heart J 1989; 10: 292-303.

22.Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease? Circulation 1988; 78: 1157-1166.

23.Mark DB, Nelson CL, Califf RM.Continuing evaluation of therapy for coronary artery disease: initial results from the era of coronary angioplasty. Circulation 1994; 89: 2015-2025.

24. Kaski JC, Chen L, Chester M.Rapid angiographic progression of "target" and "non target" stenoses in patients awaiting coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1995; 26:416-421.

25.Hammermeister KE, DeRouen TA, Hodge HT.Variables predictive of survival in patients with coronary disease, selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise arteriographic and quantitative angiographic evaluations. Circulation 1979; 59:421-430.

26.Diamond GA, Hirsch M, Forrester JS. Application of information theory to clinical diagnostic testing. The electrocardiographic stress test. Circulation 1981; 63: 915-21.

27.Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. Eur Heart J 1997; 18: 394-413.

28. Lin LY, Lai LP, Lin JL, Du CC, Shau WY, Chan HL, et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13:427–431.

29.Wichterle D, Malik M. Heart rate turbulence in pacing studies. In: Malik M, Camm AJ, editors. Dynamic Electrocardiography. Oxford: Blackwell Publishing, 2004:194 –202

30. Wichterle D, Melenovsky V, Simek J, Malik J, Malik M. Hemodynamics and autonomic control of heart rate turbulence. J Cardiovasc Electrophysiol 2006;17:286 - 291.

31. Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: A new predictor for sudden cardiac death. Ann Noninv Electrocardiol 2005; 10:102–109.

32. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. J Am Coll Cardiol. 2008 Oct 21;52(17):1353-65.

33. Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R, Hodges M, Schmidt G, Ulm K; the CAST Investigators. Characteristics of heart beat intervals and prediction of death. Int J Cardiol 2005; 100:37–45.

34. Guzik P, Schmidt G. A phenomenon of heart-rate turbulence, its evaluation, and prognostic value. Card Electrophysiol Rev 2002; 6:256–261.

35. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT Jr, Camm AJ, et al; ATRAMI Investigators. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). Am J Cardiol 2002; 89:184–190.

36.Barthel P, Schneider R, Bauer A. Risk stratification after acutemyocardial infarction by heart rate turbulence. Circulation 2003;108: 1221–6.

37.Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, on behalf ofREFINE Investigators. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. J Am Coll Cardiol 2007;50:2275– 2284.

38.Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G,Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22:1374–1450.

39.Grimm W, Schmidt G, Maisch B, Sharkova J, Muller HH, ChristM. Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:819 –824.

40. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, Zaslonka J, Zareba W. Circadian changes in heart rate turbulence parameters. J Electrocardiol 2004;37:297–303.

41. Lin LY, Hwang JJ, Lai LP. Restoration of heart rate turbulenceby titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure: positive correlation with enhanced vagal modulation of heart rate. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:752– 756.

42. Zhong JH, Chen XP, Zeng CF. Effect of benazepril on heart rate turbulence in patients with dilated cardiomyopathy. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007;34:612– 6.

43.Moore RK, Groves DG, Barlow PE. Heart rate turbulence anddeath due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2006;8:585–90.

44.Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R. Heart rate turbulencepredicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients. Heart Rhythm 2008;5:1095–102.

45. Kawasaki T, Azuma A, Asada S, Hadase M, Kamitani T, Kawasaki S, et al.Heart rate turbulence and clinical prognosis in hypertrophic cardiomyopathy and myocardial infarction**.** Circ J. 2003 ;67:601-604.

46. Gunduz H, Arinc H, Kayardi M, Akdemir R, Ozyildirim S, Uyan C.Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with mitral valve prolapse. Europace. 2006; 8 :515-520.

47. Davos CH, Moutafi AC, Alexandridi A, Petropoulou E, Varela E, Chamakou AC, et al Heart rate turbulence in adults with repaired tetralogy of Fallot**.** Int J Cardiol. 2008 Jul 4.

48. Goernig M, Gramsch M, Baier V, Figulla HR, Leder U, Voss A. Altered autonomic cardiac control predicts restenosis after percutaneous coronary intervention**.** Pacing Clin Electrophysiol. 2006; 29:188-91.

49. Malik M, Wichterle D, Schmidt G. Heart rate turbulence. G Ital Cardiol 1999; 29:65–69.

50.Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. BMJ 1982; 258:916–918.

51. Gunderson HJH, Neubauer B. Long term diabetic autonomic nerve abnormality. Diabetologica 1977; 13:137–140.

52.Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93:1043–1065.

53.Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. Cardiol Clin 1992; 10:487– 498.

54. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. Ann Noninvasive Electrocardiol 2005; 10:88–101.

55.Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased Heart Rate Variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59:256–262.

56. 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

57.Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary heart disease. Am. Heart J.1990;119:1262.

58.Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J. Cardiol 1983;51:606.

59. Yap YG, Camm AJ, Schmidt G, Malik M. Heart rate turbulence is influenced by sympathovagal balance in patients after myocardial infarction - EMIAT substudy. Eur Heart J 2000; 21:Suppl. 474.