

**T.C  
NÖNÜ ÜN VERS TES  
TIP FAKÜLTES  
KARD YOLOJ ANAB L M DALI**

**M TRAL ANULER KALS F KASYONU OLAN VE  
OLMAYAN HASTALARDA KALP HIZI  
DE KENL N N KAR ILA TIRILMASI**

**UZMANLIK TEZ**

**Dr.Ertu rul KURTO LU  
KARD YOLOJ ANAB L M DALI**

**TEZ DANI MANI  
Doç. Dr. Hasan PEKDEM R**

**MALATYA-2009**

**T.C  
NÖNÜ ÜN VERS TES  
TIP FAKÜLTES  
KARD YOLOJ ANAB L M DALI**

**M TRAL ANULER KALS F KASYONU OLAN VE  
OLMAYAN HASTALARDA KALP HIZI  
DE KENL N N KAR ILA TIRILMASI**

**UZMANLIK TEZ**

**Dr.Ertu rul KURTO LU  
KARD YOLOJ ANAB L M DALI**

**TEZ DANI MANI  
Doç. Dr. Hasan PEKDEM R**

**MALATYA-2009**

## **TE EKKÜR**

nönü Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında geçirdi im uzmanlık e itimi süresi boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle payla an, klini imizin bir aile ortamı içerisinde yürümesini sa layan Tıp Fakültesi Dekanı ve Anabilim Dalı Ba kanı sayın Prof. Dr. Ramazan ÖZDEM R ba ta olmak üzere, Doç. Dr Hasan PEKDEM R, Yrd. Doç. Dr. Mehmet CANSEL, Yrd. Doç. Dr. Nusret AÇIKGÖZ, Yrd. Doç. Dr Jülide YA MUR, Yrd. Doç. Dr Necip ERM 'e, Ekokardiografi ve Koroner Anjiyografi Ünitesi çalı anlarına, zor günlerimde bana yardımlarını esirgemeyen Koroner Yo un Bakım ve Kardiyoloji Servis çalı anlarına, Tıpta Uzmanlık Sınavımı kazanmamda çok büyük eme i olan annem ve babama saygılarımı ve te ekkürlerimi sunarım.

**MALATYA-2009**

## Ç NDEK LER

<b>Ç NDEK LER.....</b>	<b>i</b>
<b>EK LLER D Z N .....</b>	<b>ii</b>
<b>TABLolar D Z N .....</b>	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR D Z N .....</b>	<b>iv</b>
<b>1.G R ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL B LG LER.....</b>	<b>2</b>
2.1.Mitral Anulus.....	2
2.2.Kalsifikasyon.....	3
2.3.Kardiyovasküler Sistem Kalsifikasyonu.....	5
2.4.Mitral Annuler Kalsifikasyon.....	5
2.5.Kalp Hızı De i kenli i.....	13
2.6.Kalp Hızı Türbülansı.....	18
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>22</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>25</b>
<b>5.TARTI MA.....</b>	<b>33</b>
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>36</b>
<b>7.ÖZET.....</b>	<b>37</b>
<b>8.SUMMARY.....</b>	<b>38</b>
<b>9.KAYNAKLAR.....</b>	<b>39</b>

## EK LER D Z N

<b>ekil 1</b> .....	<b>2</b>
lk mitral anulus konseptinin ematik görünümü	
<b>ekil 2</b> .....	<b>3</b>
Günümüzdeki mitral anulusun ematik görünümü	
<b>ekil 3</b> .....	<b>3</b>
Mitral anulusun üç boyutlu ematik görünümü	
<b>ekil 4</b> .....	<b>12</b>
Hafif MAK'ın ekokardiyografik görünümü	
<b>ekil 5</b> .....	<b>12</b>
Orta derecede MAK'ın ekokardiyografik görünümü	
<b>ekil 6</b> .....	<b>12</b>
leri derecede MAK'ın ekokardiyografik görünümü	
<b>ekil 7</b> .....	<b>16</b>
Güç frekans spektrumuna göre frekans ba ımlı KHD parametreleri	
<b>ekil 8</b> .....	<b>17</b>
Gece saatlerinde 1 saatlik spektral kayıt	
<b>ekil 9</b> .....	<b>19</b>
Dü ük ve yüksek kardiyak riskli bir hastada VEA'ya KHT yanıtı	
<b>ekil 10</b> .....	<b>20</b>
TB formülü	
<b>ekil 11</b> .....	<b>20</b>
TE hesaplanması	
<b>ekil 12</b> .....	<b>31</b>
MAK grubunda HFnu ve pNN50 ili kisi	
<b>ekil 13</b> .....	<b>31</b>
MAK grubunda HFnu ve RMSSD ili kisi	

## TABLolar D Z N

<b>Tablo 1</b> .....	<b>6</b>
Ya ve cinsiyete göre populasyondaki MAK prevelansı	
<b>Tablo 2</b> .....	<b>16</b>
Kalp hızı de i kenli inin frekans ba ımlı parametreleri	
<b>Tablo 3</b> .....	<b>17</b>
Birbirleriyle korele olan zaman ve frekans ba ımlı parametreler	
<b>Tablo 4</b> .....	<b>25</b>
Hastaların demografik özellikleri	
<b>Tablo 5</b> .....	<b>26</b>
Grupların 2D ekokardiyografik parametrelerinin kıyaslanması	
<b>Tablo 6</b> .....	<b>27</b>
Grupların pulsed ve doku doppler parametrelerinin kıyaslanması	
<b>Tablo 7</b> .....	<b>28</b>
Grupların zaman ba ımlı KHD parametrelerinin kıyaslanması	
<b>Tablo 8</b> .....	<b>28</b>
MAK kalınlı ına göre zaman ba ımlı KHD parametrelerinin kıyaslanması	
<b>Tablo 9</b> .....	<b>29</b>
Grupların frekans ba ımlı KHD parametrelerinin kıyaslanması	
<b>Tablo 10</b> .....	<b>29</b>
MAK kalınlı ına göre frekans ba ımlı KHD parametrelerinin kıyaslanması	
<b>Tablo 11</b> .....	<b>30</b>
MAK grubunda frekans ve zaman ba ımlı KHD parametrelerinin korelasyonları	
<b>Tablo 12</b> .....	<b>32</b>
Grupların KHT parametresi açısından kıyaslanması	
<b>Tablo 13</b> .....	<b>32</b>
Ekokardiyografik parametrelerle KHD ve KHT korelasyonu	

## KISALTMALAR D Z N

- A:** Pik geç diastolik mitral kapak hızı  
**A<sub>m</sub>:** Pik geç diastolik doku doppler mitral anuler hız  
**AKK:** Aortik kapak kalsifikasyonu  
**DM:** Diabetes mellitus  
**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu  
**EKG:** Elektrokardiyografi  
**E:** Pik erken diastolik mitral kapak hız  
**E<sub>m</sub>:** Pik erken diastolik doku doppler mitral anuler hız  
**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu  
**ET:** Ejeksiyon zamanı  
**HF:** Yüksek frekans  
**HFnu:** HF normalize ünite  
**HT:** Hipertansiyon  
**VCT:** zovolemik kontraksiyon zamanı  
**VRT:** zovolemik relaksasyon zamanı  
**IVSD:** nterventriküler septum kalınlı ı  
**KAH:** Koroner arter hastalı ı  
**KAG:** Koroner anjiyografi  
**KHD:** Kalp hızı de i kenli i  
**KHT:** Kalp hızı türbülansı  
**LA:** Sol atrium  
**LF:** Dü ük frekans  
**LFnu:** LF normalize ünite  
**LV:** Sol ventrikül  
**LVEDD:** Sol ventrikül enddiastolik çap  
**LVESD:** Sol ventrikül endsistolik çap  
**MAK:** Mitral annuler kalsifikasyon  
**MF:** Median frekans  
**NN:** Normal-normal aralı ı  
**NN50:** Aralarında 50 msn'den fazla fark olan NN aralık sayısı  
**NYHA:** New York Kalp Cemiyeti  
**pNN50:** NN50 sayısının toplamının tüm NN sayısına bölümü  
**PW Doppler:** Kesintili akım doppler  
**PWD:** Posterior duvar kalınlı ı  
**RMSSD:** 24 saatlik kayıtda ortalama NN aralıklarının farklarının karelerinin toplamının karakökü  
**RR:** Normal-normal aralı ı  
**SDNN:** nceleme boyunca bütün NN intervallerinin farkının standart sapması  
**SDNN indeksi:** 5 dakikalık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması  
**SDANN:** 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması  
**SVO:** Serebrovasküler olay  
**TB:** Türbülans ba langıcı  
**TE:** Türbülans e imi  
**TTE:** Transtorasik ekokardiyografi  
**ULF:** Ultra dü ük frekans  
**VLF:** Çok dü ük frekans

## 1.G R ve AMAÇ

Kardiyovasküler kalsifikasyon, kardiyak vasküler yapılarda, kardiyak kapaklarda ve miyokarda patolojik olarak biriken kalsiyum ve fosfat kristallerine i aret etmektedir. Kalsifikasyonun meydana getirdi i klinik sonuçlar, kalsifikasyonun yaygınlı na ve birikti i organa ba lı olarak de i iklik göstermektedir<sup>1</sup>.

Mitral annüler kalsifikasyon (MAK), mitral kapa ı destekleyen halkanın kronik, nonenflamatuar ve fibrödejeneratif kalsifikasyonudur<sup>2</sup>. Sıklı ı ya la birlikte artmaktadır. Daha önceki çalı malarda iletim bozuklukları ile ili kisi bildirilmi tir<sup>3</sup>. Mitral annüler kalsifikasyonun subklinik kardiyovasküler hastalı nın bir manifestasyonu oldu u gösterilmi tir<sup>4</sup>. Bu grup hastalarda yaygın aterosklerozise ba lı stroke ve kardiyovasküler ölüm riski artmı tir<sup>5-9</sup>.

Kalp hızı de i kenli i (KHD) sinus nodunun uyarı çıkarabilme hızındaki varyasyonların analizine dayanan bir yöntem olup kardiyak otonomik fonksiyonları de erlendirmek için kullanılmaktadır<sup>10</sup>. Ya a, postural de i ikliklere ve gün içerisindeki zamana göre fizyolojik olarak etkilenmektedir<sup>11-13</sup>. Konjestif kalp yetmezli i, diabetik nefropati ve koroner arter hastalı ı gibi durumlarda da patolojik olarak de i mektedir<sup>14-16</sup>. Anormal kalp hızı de i kenli i kardiyak hastalıkların bir habercisidir<sup>17</sup>.

Kalp hızı türbülansı (KHT), ventriküler erken atım sonrasındaki sinüs hızında fizyolojik de i iklikleri tanımlamakta ve primer olarak barorefleks duyarlılı nın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. KHT, kalp hızı de i kenli inde oldu u gibi mortalite ile ili kili oldu u yapılan çalı malarda gösterilmi tir<sup>18-20</sup>

Çalı mamızın amacı mitral annüler kalsifikasyonun kalp hızı de i kenli i ve kalp hızı türbülansı üzerine olan etkisini ara tırmaktır.

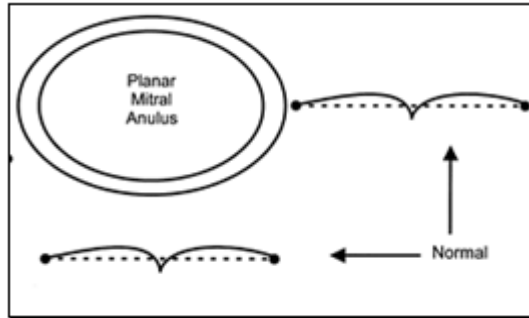


## 2.GENEL B LG LER

### 2.1.Mitral Anulus

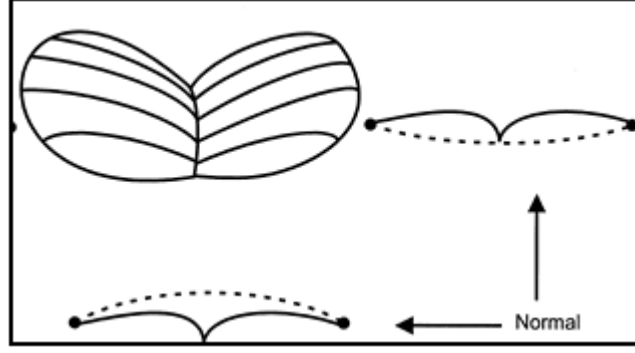
Mitral kapak, kardiyak ekokardiyografi ile de erlendirilme yapılırken incelenmesi gereken dört kalp kapakçı ndan ilkidir. Bunun nedeni romatizmal kalp hastalığı nın daha fazla görülmesi ve mitral kapakların daha kolay incelenebilmesidir. Mitral aparatusun komponentleri mitral anulus, lifletler, korda tendinealar, papiller kaslar ve papiller kasların yapı tı ı ventrikül duvarıdır<sup>21</sup>. Mitral kapak hastalığı nın primer ve sekonder olarak bir çok nedeni vardır. Mitral kapak hastalığı nda disfonksiyonun nedeni sadece mitral lifletlerden kaynaklanan disfonksiyon olmayıp sıklıkla mitral aparatustaki anormalliklerden kaynaklanan nedenler oldu u unutulmamalıdır.

Mitral anulus kalbin fibröz iskeletinin bir parçasıdır. Aortik anulus, triküspit anulus ve anterior mitral liflet ile aortanın olu turdu u anuloaortik fibrosa bu iskeletin di er parçalarıdır. İlk mitral anulus konsepti bunun iki boyutlu planar bir yapıya sahip olması ekindeydi ( ekil 1).

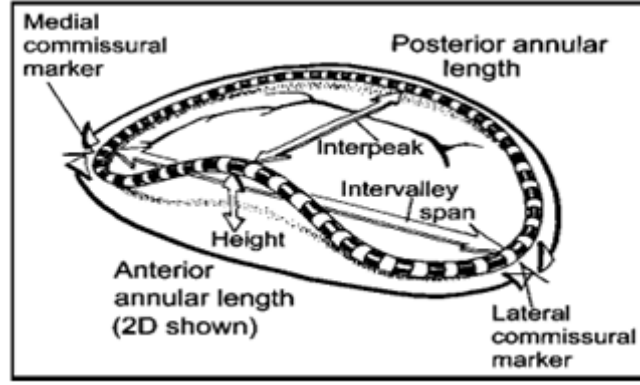


**ekil 1.** İlk mitral anulus konseptinin iki boyutlu ematik görünümü. Anulus ekinin sa yanında ve altında mitral lifletlerin birbirine dik anulusa göre kapanma hatları gösterilmiştir. Her iki açıdan da bakıldığında lifletler anulusdan hafif prolabe olmaktadır.

Günümüzde ise daha önce bilinenin aksine eyer ekinde (saddle-shaped) çok daha kompleks üç boyutlu bir yapıya sahip oldu u ekokardiyografi ile gösterilmiştir ( ekil 2 ). Üç-boyutlu ekokardiyografi mitral anulusun nonplanar yapısını göstermede ve mitral anuloplasti gibi teröpatik müdahalelerde fayda sağlamaktadır<sup>22</sup>( ekil 3).



**ekil 2.** Günümüzdeki eyer ekindeki mitral anulusun iki boyutlu ematik görünümü. Eyer ekinde dolayı mitral anulus sol atriumdan veya sol ventrikülden bakı açısına göre konveks ya da konkav olacaktır.



**ekil 3.** Mitral anulusun üç boyutlu olarak ematik görünümü. De i ik boyutsal parametreler annuler ekli de erlendirmede kullanılmaktadır.

## 2.2.Kalsifikasyon

Kalsifikasyon, dokularda kalsiyum birikmesine i aret etmektedir. Normal vücut geli imi sırasında kemik dokusunun olu umunda meydana gelen kalsifikasyon gibi fizyolojik olabilirken, çok çe itli hastalıklarda saptanabilen patolojik karakterde de olabilir. Patolojik kalsifikasyon az miktarda demir, magnezyum ve di er minerallerle birlikte kalsiyum tuzlarının anormal depolanmasıdır. Patolojik kalsifikasyon bir çok farklı nedenden dolayı olu abilir ve olu ekline ba lı olarak “distrofik kalsifikasyon” ve “metastatik kalsifikasyon” olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu ayrım, kalsifikasyonun olu tu u dokunun histolojik yapısına (canlı veya nekrotik doku) ve ki ide kalsiyum metabolizma bozuklu unun bulunup bulunmamasına göre de i mektedir<sup>23</sup>.

### **Distrofik Kalsifikasyon**

Distrofik kalsifikasyon her türlü nekroz (koagülasyon, likefaksiyon, kazefikasyon, enzimatik ya nekrozu) alanında izlenir ve ki ide serum kalsiyum seviyesi normal olup kalsiyum metabolizmasında bozukluk yoktur. Distrofik kalsifikasyon genellikle daha önce meydana gelmiş bir hücre hasarının bir göstergesi olsa da, sıklıkla bir organ disfonksiyonunun habercisidir. Aort ve büyük arterlerde lipit birikimi ile karakterli intimal zedelenme alanları olan aterosklerozun ateromlarında meydana gelebileceği gibi, mitral ve aortik kapaklarda da olu arak kapak esnekli inde bozulma sonucu daralmalara ve disfonksiyona da neden olabilirler<sup>23</sup>.

Distrofik kalsifikasyon patogenezi her biri hücre içi veya hücre dışı olabilen ba langıç ve ilerleme dönemlerini kapsamaktadır. Bu süreçlerin sonunda son ürün olarak kalsiyum fosfat kristalleri olu maktadır. Bilindi i gibi ölmekte veya ölü olan hücrede plazma membranının bütünlü ünde bozulma sonucunda kalsiyum pompasında fonksiyon kaybı olur ve hücre içine giren kalsiyum hücre dışı na atılamadı ndan dolayı hücre içerisinde kalsiyum konsantrasyonu artar. Ba langıçta hücre içindeki fazla kalsiyum mitekondrilerde, hücre dışı ndaki fazla kalsiyum ise membrana ba lı veziküllerde birikir. Bu dönemdeki kalsifikasyon histolojik olarak bazofilik depolanmalar ekinde görülür. Daha sonra ortamdaki  $Ca^{++}$  ve  $PO_4^-$  iyonlarının artması sonucunda mikrokristaller olu ur. Bu dönemdeki kalsifikasyon ise makroskopik olarak ince, beyaz granül veya yı nlar halinde görülür ve genellikle kumlu birikimler ekinde hissedilir<sup>23</sup>.

### **Metastatik kalsifikasyon**

Distrofik kalsifikasyon hücresel zedelenme sonucunda olu urken metastatik kalsifikasyon primer olarak kalsiyum metabolizması sonucuna olu an hiperkalsemiye sekonder olarak olu maktadır. Hiperkalseminin aynı zamanda distrofik kalsifikasyonun iddetini arttıracağı da açıktır. Kalsiyum tuzlarının morfolojisi distrofik kalsifikasyonda tanımlananlara benzer. Metastatik kalsifikasyon vücutta yaygın olarak geli ebilmekle birlikte ba lıca damarlar, böbrekler, akci erler ve mide mukozasının interstisyel dokularını etkiler. Kalsiyum birikimleri genel olarak klinik bozukluklara neden olmamakla birlikte, bazen akci erlerin yo un tutulumu gö üs radyografisinde dikkate de er de i ikliklerin yanı sıra solunum yetersizliklerine ve böbrekte masif depolanma zamanla böbrek hasarına neden olabilir<sup>23</sup>.

### **2.3.Kardiyovasküler Sistem Kalsifikasyonu**

Kardiyovasküler sistem kalsifikasyonu vasküler yapılarda, miyokarda ve kardiyak kapaklarda kalsiyum-fosfat kristallerinin birikimi olarak tanımlanmaktadır. Kalsifikasyonun yarattığı klinik sonuçlar yaygın a ve tutulduğu organa göre değişmektedir<sup>24</sup>.

Kalp kapaklarında dejeneratif değişiklikler yaşlanma olayının kaçınılmaz bir parçasıdır. Bu değişiklikler yaşla ilişkili aterosklerozun kalp kapaklarındaki karışımı olarak düşünülebilir ve genellikle bir miktar kalsifikasyonun etkisiyle kalp kapakçıklarının fibrozisi eklenmiştir. Kapak sklerozisi en sık aort ve mitral kapaklarda görülür. Birçok vakada yaşla ilişkili kapak sklerozu asemptomatiktir, göğüs filmlerinde veya otopside tesadüfen kefedilir. Bazı hastalarda skleroz klinik olarak aklar hastalık meydana getirecek kadar ağır olabilir. Kardiyak kapak yaprakçıklarının kalsifikasyonu sonucunda kalınlaşma ve yırtılma, doğal ve biyoprotez kapaklarda stenoz ve/veya yetmezlik ile semptomatik hale gelmektedir.<sup>25</sup>

### **2.4. Mitral Annuler Kalsifikasyon**

#### **2.4.1. Tanım**

MAK, mitral kapak fibröz tabanında oluşan kronik, nonenflamatuvar ve dejeneratif bir süreçtir<sup>26-28</sup>. Yaşlı hastaların otopsi çalışmalarında yaygın olarak bulunur. Sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Kadınlarda daha sık ve daha masif olma eğilimindedir. Transtorasik Ekokardiyografi'de (TTE) J, C, U veya O harfleri şeklinde bir opasite olarak görünmektedir<sup>29</sup>. (ekil 4,5 ve 6)

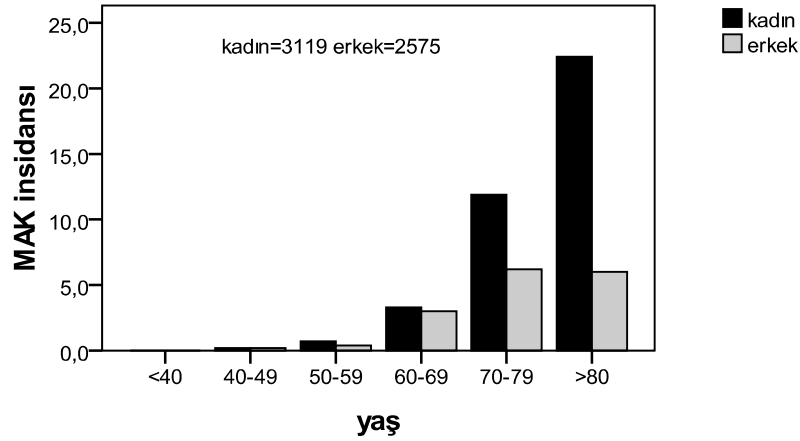
MAK hakkındaki ilk bilgilerimiz otopsi serilerinden gelmekteydi. Daha sonraları, röntgenografik olarak tespit edilmeye başlanmıştır. Hirschfeld ve Emikson tarafından MAK 1975'te, ekokardiyografik olarak, posterior ventriküler endokarda paralel olarak hareket eden ekodens bir band olarak tanımlanmıştır<sup>30</sup>.

Bağışta asemptomatik ve benign bir durum olarak kabul edilen MAK ile ilgili ilk patolojik çalışmalar, kalsiyumun annulusun asellüler kısmında lokalize olduğunu, sol atrium içine ve mitral liflet altından sol ventrikül duvarına yayılabildiğini ve 3 cm çapa kadar ulaşabildiğini göstermiştir<sup>31</sup>. İmdiye kadar yapılan otopsi bilgileri, olguların çoğunda kalsifik depozitlerin önemli bir kısmının fibröz mitral anulusda lokalize olmadığını, daha çok posterior mitral liflet ile posterior duvar arasındaki açılı

mesafede bulunduğunu göstermiştir<sup>32</sup>.

#### 2.4.2.Sıklık

MAK'ın sıklığı yaşla artmaktadır ve kadınlarda daha sık görülmektedir ( ekil 4). Tüm yaş gruplarını içine alan ekokardiyografik çalışmalarda MAK sıklığı %2.8 ile %6.3 arasında değişmektedir<sup>33</sup>. 50 yaşını aşmış hastaların otopsi serilerinde, MAK insidansı yaşa ve cinsiyete bağlı olarak %10-15 arasında değişmektedir<sup>34</sup>. Yaşlı populasyonda M-mode ekokardiyografi ile saptanan MAK insidansının %6 ile %15 arasında değiştiği rapor edilmektedir<sup>35-37</sup>. 2D boyutlu ekokardiyografi kullanan araştırmacılar tarafından ise prevalansın %55 olduğu bildirilmektedir<sup>38,39</sup>. En yüksek prevalansın 65 yaşını geçirmiş kadınlarda olması muhtemeldir<sup>40</sup>.



**Tablo 1.** Yaş ve cinsiyete göre populasyondaki MAK prevalansı.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda prematüre ve daha yüksek MAK sıklığı vardır. Prospektif bir çalışmada, MAK %36 oranında bulunmuştur<sup>41</sup>.

Framingham Kalp Çalışmasında, 1197 denek 16 yıl boyunca ekokardiyografi ile takip edilmiş, %14'ünde MAK tespit edilmiştir. Kalsifikasyondaki her 1 mm artışı için kardiyovasküler mortalite %10 oranında artmıştır<sup>36</sup>.

#### 2.4.3. Etiyopatogenezi

MAK'a katkıda bulunan faktörler yıllardır araştırılmaktadır. Bunlar arasında en çok kabul gören fikir, Roberts ve Perloff tarafından açıklanmıştır. Onlara göre kalsifikasyon, kardiyovasküler fibröz iskeletin dejeneratif gelişiminin sonucudur<sup>42</sup>. Romatizmal, enflamatuar ve trombotik süreçlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

kabul edilmemi tir<sup>43</sup>.

Yirmili ya lardan ba layarak kollajenin yapısındaki fibrillerin de i ti i ve otuzlu ya lardan itibaren de buraya lipidlerin çöktü ü gösterilmi tir. Yakla ık olarak ellili ya larda küçük kalsifikasyon odaklarının annulus ile miyokard fibrilleri arasında mevcut oldu u gösterilmi tir<sup>44</sup>. Mitral kapa ın stresini artıran durumlarda, bu dejeneratif de i ikliklerin hızlanaca ı beklenebilir<sup>43</sup>.

Mitral apparatusun maruz kaldı ı maksimum kuvvet, mitral orifisin alanına ve sol ventrikül pik kuvvetlerine ba lıdır. E er sol ventrikülün pik sistolik basıncı artarsa, sol ventriküler kuvvetlerin mitral annulusa olan stresleri de artacaktır. Arteriyel hipertansiyon, aort stenozu ve hipertrofik kardiyomiyopati sol ventrikülün sistolik basıncını artıran durumlar birkaçıdır<sup>43</sup>. Bundan dolayı bu gibi klinik durumların artımı MAK sıklı ı ile birlikte olması a ırtıcı de ildir<sup>41</sup>.

Posterior mitral kapakçık, sol ventrikülün çıkı yolundaki kuvvetlere daha dik oldu undan ve annulusla olan ba lantısı daha büyük oldu undan, bu kapakçı ın ön kapakçıktan daha çok stres altında kalması muhtemeldir<sup>44</sup>. Bu artımı kuvvetler posterior kapakçı ın ba langıcından mitral annulusa geçmekte ve bu noktada dejeneratif süreci ba latmaktadır<sup>43</sup>. Bütün bunlar MAK'ın neden posterior yerle imi tercih etti ini açıklamaktadır.

Anormal mitral kapak hareketi, annulusa olan stresleri arttırmakta ve kalsifikasyonu ba latmaktadır<sup>43</sup>. Mitral kapak prolapsusu, bunun en iyi örne idir. Sol ventrikül kaviter basıncını artıran ve mitral kapa ın anormal artımı hareketine sebep olan durumların, MAK ile ili kisi birçok çalı mada gösterilmi tir<sup>41</sup>.

MAK Hurler Sendrom'lu çocuklarda not edilmi tir<sup>44</sup>. Bu bulgu metabolik anormalliklerin kalsifikasyona yatkınlık yapabilece ini telkin etmektedir. Bu hastaların kalplerinde anormal fibroblastlar ve hızlanımı kollajen dejenerasyonu not edilmi tir. Marfan Sendrom'unda da artımı MAK sıklı ı vardır. Ancak burada nedenin artımı stres mi yoksa ba dokusundaki anormallik mi oldu u hala çözülememi tir<sup>41</sup>.

#### **2.4.4. Klinik Önemi**

MAK ba langıçta ileri ya ta ortaya çıkan senil, benign dejeneratif bir durum olarak biliniyordu. Ancak zamanla, bunun birçok komplikasyonla sonuçlanan klinik bir antite oldu u anla ılmı tir. Birçok çalı mada, MAK ve aterosklerotik risk faktörleri arasında bir ili ki gösterilmi tir<sup>26,44,45</sup>. Ayrıca MAK ve bir dizi kardiyak patoloji

arasında korelasyon bulunmu tur. Bazı çalı malarda, MAK olan hastalarda sol atriumda geni leme, hipertrofik kardiyomiyopati, atriyal fibrilasyon, serebrovasküler olay ve aortik kapak kalsifikasyonu (AKK) insidansının daha yüksek oldu u gösterilmi tir<sup>46-48</sup>. Yapılan bir çalı mada, MAK olan hastalarda AKK sıklı ı %43, aort stenozu sıklı ı %17 oranında bulunmu tur<sup>46</sup>.

MAK'ın sino-atriyal hastalık, AV blok ve interventriküler iletim bozuklukları ile ili kisi oldu u kanıtlanmı tır. Bu ili ki bariz olarak AV nod, His demeti ve demet dalları gibi mitral annulusa biti ik yapılarıdaki kalsiyum birikimlerinin neden oldu u hasara ba lanmı tır<sup>49</sup>.

MAK'ın muhtemel bir komplikasyonu da bakteriyel endokardittir. Mitral kapa ın avasküler yapısından dolayı daha yüksek oranda abse formasyonu görülür<sup>50</sup>. Literatürde MAK'a ba lı nonbakteriyel vejetasyon<sup>51</sup> ve koroner erozyon sonucu koroner diseksiyon vakası<sup>52</sup> da bildirilmi tir.

### ***MAK ve serebrovasküler olay***

MAK'ı olan hastalar olmayanlara göre daha yüksek serebrovasküler olay (SVO) insidansına sahiptir<sup>28,53-55</sup>. Yapılan tüm çalı maların içerisinde bir tanesi hariç olmak üzere, MAK ve stroke arasında anlamlı bir ili ki bulunmu tur<sup>38</sup>. MAK ve SVO arasındaki ilk ili ki, Rytand ve Lipsitch tarafından 1946'da MAK'lı bir hastada SVO geli mesini rapor etmelerinden sonra ba lamı tır<sup>56</sup>. O zamandan beri bu ili ki bir çok vaka bildirimlerinde ve klinik çalı malarda gösterilmi tir<sup>32,47,54,57-68</sup>. Nair ve arkadaşlarının 1989'da yaptı ı çalı mada MAK'lı hastalarda SVO insidansının olmayanlara göre sırasıyla %10 ve %2 oldu u rapor edilmi tir<sup>28</sup>. Aronow ve arkadaşlarının 1990'da yaptı ı benzer bir çalı mada ise MAK'ı olanlarda olmayanlara göre daha yüksek oranda,%20 ve %12, SVO görüldü ünü bildirmilerdir<sup>47</sup>. Framingham çalı masındaki MAK'lı hastaların 8 yıllık takibinde %13.8 oranında SVO, olmayanlarda ise %5.1 oranında SVO görüldü ü bildirilmi tir. Aynı çalı mada MAK kalınlı ı ile SVO arasında da ili ki olup MAK 'daki her 1 mm'lik kalınlık artı na ba lı olarak stroke'da 1.24 rölatif risk artı ı oldu u bulunmu tur<sup>36</sup>.

MAK'lı hastalarda artmı SVO riskini açıklamak üzere birkaç klinik çalı ma yapılmı tır. Otopsi raporlarındaki muhtemel bir açıklama MAK'lı hastaların serebral damarlarında kalsiyum embolilerinin bulundu u eklindedir<sup>58,64,65,69</sup>. Bununla birlikte bu mekanizmanın anektodal oldu u kabul edilmekte, MAK ile SVO arasındaki güçlü ili kiyi tam olarak açıklayamamaktadır<sup>56,69</sup>. Benjamin ve ark.'larına göre MAK'lı

hastalardaki artımı SVO riskinin sadece MAK'ın kendisiyle ili kili oldu u teorisini kesin olarak söyleyemez<sup>7</sup>. Yazarlara göre, her ne kadar MAK'lı hastaların üçte ikisinde klinik ve radyografik olarak embolik etyolojili SVO olsa da, bu embolinin kayna ı ve olu um mekanizması sadece MAK'ın kendisiyle direkt ilgili olmayıp daha ziyade stroke ile ili kili risk faktörleriyle ba lantılıdır.

### ***MAK ve karotis arter hastalı ı***

1998'de yapılan bir çalı mada, MAK'lı hastalarda karotis arter stenozu insidansının %40 daha yüksek oldu u bulunmu tur<sup>38</sup>. MAK kalınlı ının 5 mm'den daha fazla olmasının, %60'dan daha fazla karotis stenozu insidansıyla ili kili oldu u gösterilmi tir. Multivaryant analizde karotis arter stenoz varlı ı için MAK, en güçlü tek risk faktörü olarak bulunmu tur<sup>68</sup>. MAK ve iddetli karotis arter tıkanıklı ı (%40-%100) olan hastaların sadece karotis arter tıkanıklı ı olan hastalara göre 1.5 kat daha fazla stroke geçirdi i bulunmu tur<sup>68</sup>.

Bu sonuçların ı ında, MAK ve stroke arasındaki ili ki, MAK ve karotis tıkanıklı ı ile tam olarak açıklanamaz. Daha önce söylendi i gibi MAK'lı hastalardaki stroke, MAK ve hem karotis stenoz ve hem de aortik ateromların her ikisi arasındaki ili kiden dolayı da olabilir.

### ***MAK ve aortik aterom***

1998'de Adler ve ark.'larının 126 hastada yaptı ı retrospektif bir çalı mada MAK'lı hastalarda daha yüksek oranda aortik aterom oldu u (%84) rapor edilmi tir. MAK'lı hastalardaki aortik ateromların 5 mm'den daha kalın, daha mobil ve daha kompleks oldu u bulunmu tur<sup>7</sup>. Yine aynı ara tırmacıların yaptı ı prospektif bir ara tırmada benzer bulgulara rastlanmı tir<sup>70</sup>. Karotis arter hastalı ında oldu u gibi MAK, aortik ateromlar için en önemli ba ımsız risk faktörü olarak bulunmu tur.

### ***MAK ve koroner arter hastalı ı***

imdiye kadar yapılmı olan çalı malarda MAK'ı olan hastalarda daha yüksek oranda koroner arter hastalı ı (KAH) oldu u rapor edilmi tir<sup>44,55</sup>.

Roberts 65 ya ı üzeri 200 otopsi raporunu gözden geçirmi tir. MAK'lı hastaların %84'ünde en az bir koroner arterde kalsifiye çökeltilerin oldu unu ve %19'unda aortik kapak kalsifikasyonu oldu unu göstermi tir. Aterosklerotik lezyonları temsil eden köpük hücrelerinin, hayatın 2. ve 3. dekatlarında ve ergenlik döneminde,



epikardiyal koroner arterlerin endotelinde, posterior mitral kapakçısı n ventriküler yüzeyinde ve aortik kapakçısı n aortik yüzeyinde bulunabildi ini kanıtlamı tır. Bu köpük hücre birikimleri erken aterosklerotik lezyonları temsil eder<sup>71</sup>. 1998'de Adler ve ark.'larının MAK'ı olan ve olmayan hastalarda yaptıkları koroner anjiyografi (KAG) çalı masında MAK'ı olan hastalarda daha yüksek oranda koroner arter hastalı nı tespit etmi lerdir<sup>44</sup>.

### ***MAK ve kalsiyum metabolizması***

Birkaç çalı mada MAK ve anormal kalsiyum metabolizması arasında bir ili ki gösterilmi tir<sup>72-75</sup>. MAK, kronik böbrek yetmezli i olan hastaların %26'sından daha fazlasında bulunmu tur<sup>72,73</sup>. Roberts ve arkada ları, 18 otopsi hastasından bir analiz yayınlamı lardır. Kronik hiperkalseminin kalp üzerindeki etkisini incelemi ler ve kardiyak annulus ve kapak yaprakçıklarında artmı kalsiyum birikimi ile ili kili oldu unu göstermi lerdir. Roberts ayrıca kolesterol düzeyi 200 mg/dl üzerinde olan hastalarda intimal kalsifikasyonun luminal daralmaya neden olabilece i kararına varmı tır. Böylece Roberts'in teorisine göre kronik hiperkalsemi, mitral annulusta, miyokardiyal fibrillerde ve koroner arterlerde kalsiyum birikimi için bir risk faktörü olarak görülebilir<sup>75</sup>.

### ***MAK ve cinsiyet***

Orta ve ileri ya hastalarda, mitral annulus ve koroner arterlerdeki kalsiyum birikimleri arasındaki ili ki ve prevalans üzerine cinsiyetin etkisi aydınlatılmamı tır. Aterosklerozda erkek cinsiyet baskınlı ı iyi bilinmektedir<sup>76-80</sup>. Buna kar ın ya lılarda MAK, postmenepozal kadınlarda daha sık görülmektedir<sup>81,82</sup>. Teorik olarak aynı etyolojik mekanizmalara dayandırılan koroner kalsiyum ve MAK arasındaki tersine dönmü cinsiyet baskınlı ı çeli kili görünmektedir. Bu çeli ki, kadınlar ve erkeklerde MAK'ın muhtemelen farklı patogeneze dayanmasından kaynaklanabilir. Bazı çalı malarda MAK'ın ya lı kadınlarda, postmenapozal osteoporozun neden oldu u iddetli kemik kaybı ile ili kili ektopik kalsiyum birikimlerinden kaynaklandı ı gösterilmi tir<sup>83,84</sup>. Ayrıca erkeklerdeki MAK geli imi esas olarak ateroskleroz ile ili kili risk faktörlerine ba lı olabildi inden, postmenepozal kadınlarda bu risk faktörlerine ilave olarak osteoporoz ile ili kili ek bir mekanizmaya da ba lı olabilir.

### ***MAK ve immunolojik belirteçler***

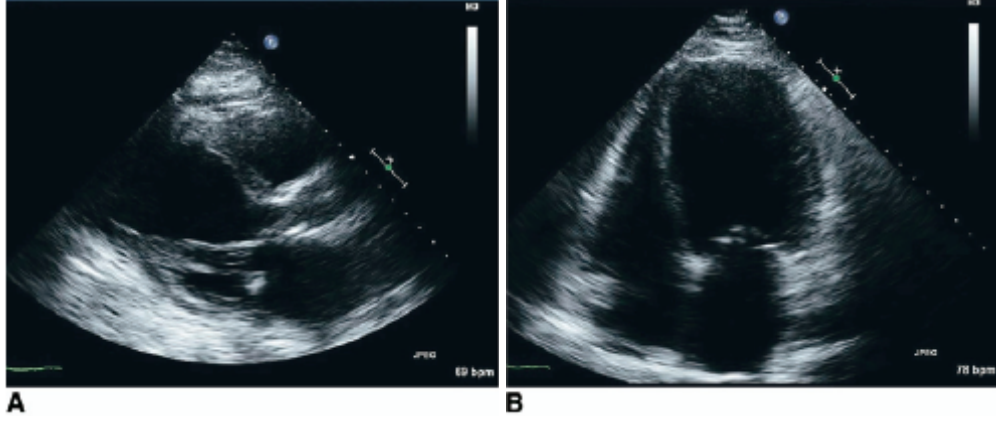
Aterosklerozun patogeneğinde sorumlu tutulan faktörler arasında, immün sistemin rolü bilinmektedir<sup>85,86</sup>. 2-Glikoprotein I antikorları ( 2GpI) ve ateroskleroz arasındaki yakın ili ki bir dizi hayvan modelinde kanıtlanmı tır<sup>87,88</sup>. 5 mm'den daha fazla MAK kalınlı ı olan hastaların, MAK'lı olmayan hastalardan, anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde 2-glikoprotein I antikorlarına sahip oldu u bulunmu tur<sup>89</sup>.

### **2.4.5.Tanı**

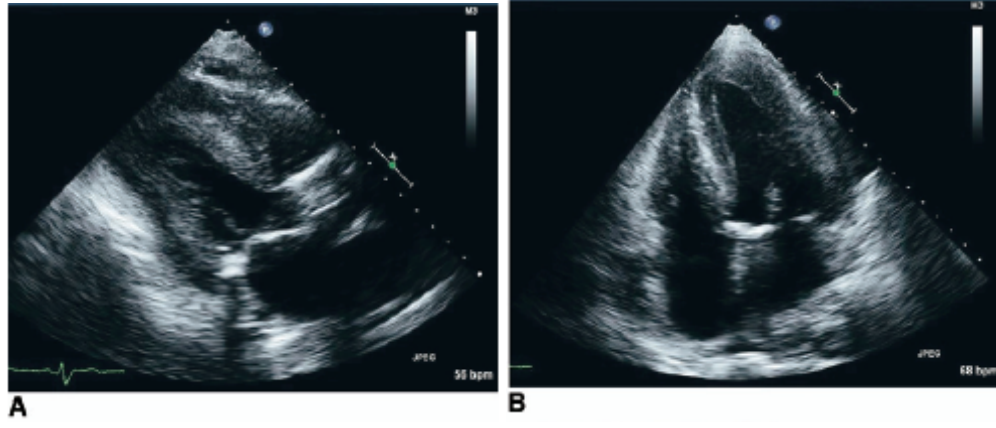
MAK ilk defa otopsi çalı malarında tespit edilmi tir. Daha sonraları rastlantısal olarak gö üs X-ray grafilerinde C, O veya J ekinde kalsifikasyonlar olarak saptanmı tır. MAK'ı tespitinde daha sonraları fluoroskopi ve ekokardiyografi devreye girmi tir. Ekokardiyografi, MAK'ı te histe en güvenilirdir ve standart yöntemdir. Çünkü güvenle uygulanabilen, tekrarlanabilen ve sensitivitesi ile spesifitesi en yüksek olan yöntemdir<sup>30</sup>.

MAK, M-mod ekokardiyografi ile posterior mitral lifletin altında, sol ventrikül arka duvarına paralel olarak hareket eden ekodens bir band olarak tanımlanır. Bazı ara tırmacılar bu ekodens bandın kalınlı ının 3 mm'yi geçmesi gerekti ini ileri sürmü lerdir<sup>90</sup>. 2-D ekokardiyografide parasternal uzun eksen, kısa eksen ve 4 bo lukta posterior mitral lifletin arkasında, altında ve atriyoventriküler olu un birle me yerinde ekodens yapıların varlı ı ile tespit edilir ( ekin 4,5 ve 6).

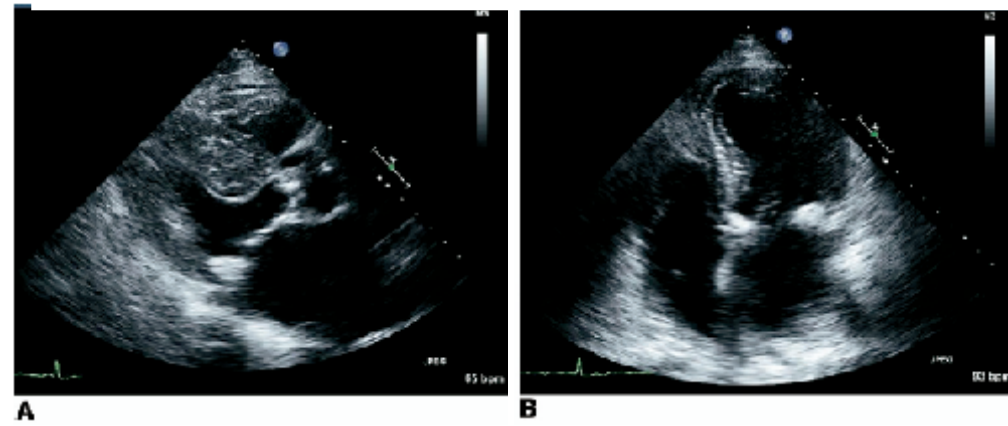
M-Mode ile saptanan ekodens bandın kalınlı ına bakılarak MAK sınıflandırılabilir. E er bandın kalınlı ı 5 mm'nin altında ise hafif, 5mm'den büyük ise orta ve ciddi olarak adlandırılır<sup>26</sup>. Ancak bu sınıflama üzerinde henüz bir görü birli i olu turulmu de ildir.



**ekil 4.** Mitral lifletlerin tabanında parlak ekojeniteler olarak görünen hafif mitral anulus kalsifikasyonu.(A) Parasternal uzun aks (B) Apikal dört bo luk



**ekil 5.** Mitral lifletlerin tabanında daha generalize parlak ekojeniteler olarak görünen orta derecede mitral anulus kalsifikasyonu.(A) Parasternal uzun aks (B) Apikal dört bo luk



**ekil 6.** Mitral anulusun diffüz olarak ileri derecede tutuldu u mitral anulus kalsifikasyonu. (A) Parasternal uzun aks (B) Apikal dört bo luk

#### 2.4.6. Tedavi

Her ne kadar MAK ekokardiyografik olarak saptanırsa, kardiyak büyüklük, fonksiyon ve diğer bölgelerindeki kalsifikasyonlar dahil olmak üzere tam bir kardiyovasküler değerlendirme yapılmalıdır<sup>91</sup>. Mitral anulusun içinde kalsifikasyona yol açan gelişimi durduracak veya geri çevirecek bir tedavi ekli bilinmemektedir<sup>26</sup>. Ancak MAK ile birlikte bulunabilecek durumlar araştırılmalıdır.

#### 2.5. Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp hızı değişkenliği (KHD), zaman içerisinde sinüs hızındaki sıklık değişiklikleri olarak tanımlanabilir<sup>92</sup>. Diğer bir ifade ile ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmalıdır. Her ne kadar kardiyak otomasite değişik pacemaker odakları tarafından belirlense de kalp hızı ve ritmi çoğunlukla otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Otonom sinir sisteminin komponentleri olan sempatik ve parasempatik aktivite kalpte sürekli olarak birbirleriyle denge halindedir<sup>93</sup>.

Kalp üzerindeki parasempatik aktivite etkisini vagus sinirindeki asetilkolin salınımı ile göstermektedir. Muskarinik asetilkolin reseptörleri bu salınımına hücre membranında K<sup>+</sup> iletimini artırarak, dolayısıyla pacemaker akımını inhibe ederek göstermektedir<sup>94-96</sup>. Sempatik aktivite ise etkisini epinefrin ve norepinefrin salıvererek göstermektedir. -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ile hücre içi cAMP artmakta ve nihai olarak diastolik depolarizasyon hızında artma olmaktadır<sup>97,98</sup>.

KHD, kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve kardiyovasküler sistemin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir<sup>18</sup>.

#### *Kalp Hızı Değişkenliğinin Ölçülmesi*

KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa veya 24 saatlik uzun süreli yüzey elektrokardiyogram (EKG) kayıtlarından yapılmaktadır. Normalde SA uyarıyı yansıtan P dalgaları olmasına rağmen KHD ölçümünde R dalgaları kullanılmaktadır<sup>18</sup>. Bunun nedeni günümüzdeki holter cihazlarının kayıt esnasında R dalgalarını daha kolay tanımları, buna karşın P dalgalarını tanımda yetersiz kalmalarıdır<sup>17</sup>. Modern holter cihazları her ne kadar karmaşık olsa da analiz öncesinde kayıtların yeterli kalitede olup olmadığını özelliklere bakılarak mutlaka kontrol edilmelidir<sup>99</sup>.

- Kayıt en az 100.000 atımı içermelidir
- Kayıt hem gündüzü hem de geceyi kapsamalıdır

-Holter cihazı ektopik atım öncesindeki ve sonrasındaki R dalgalarını tanımadığı için kayıttaki ektopik vuruların tüm atımların %20'sini geçmemesi gereklidir. Bu yüzden kayıt ektopik atımlardan temizlenmelidir<sup>99</sup>.

KHD ölçümü zaman bağımlı ve frekans bağımlı olmak üzere iki ana metotla ölçülmektedir.<sup>17</sup>

**1.Zaman Bağımlı Ölçümler (Time Domain Methods):** 24 saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin ölçüm esasına dayanmaktadır. Sinoatrial noddan (SA) çıkan ardı ardına gelen iki normal vuru arasındaki intervaller (N-N veya R-R intervali) değerlendirilir. Bunlardan NN intervallerinden direkt olarak hesaplananlar (SDNN, SDANN, SDNN indeks, Triangüler index) ve NN intervallerinin farklarından hesaplananlar (RMSSD, pNN50) günümüzde en sık kullanıma giren parametrelerdir. NN intervallerinden direkt olarak hesaplanan indeksler solunum, tilt ve valsalva manevrasına bağılı olarak değerlendirilen, bunlara bağılı olarak oluşan kalp hızı varyasyonları bu indeksler kullanılarak değerlendirilebilir. NN intervallerinin farkından hesaplanan indeksler ise vagal yoldan düzenlenen otonom tonusdeki değişiklikleri yansıtır<sup>18,100</sup>. Bu parametrelerin kısaltmalarının açıklaması aşağıda gösterilmiştir.

**SDNN:** Kayıt boyunca tüm NN veya RR aralıklarının milisaniye (ms) olarak standart sapmasıdır. Normal süresi  $141\pm 39$ 'dur<sup>17</sup>. KHD parametrelerinden üzerinde en çok araştırma yapılanı ve en kolayıdır. Kötü holter kayıtları hariç genellikle diğer holter hatalarından pek etkilenmez<sup>99</sup>. Akut MI'da SDNN deprese olurken post-MI dönemde giderek artmaktadır<sup>101-103</sup>. Post-MI dönemde SDNN'nin 100 ms üzerinde olması oldukça düşük bir mortalite ile ilişkili bulunmuştur<sup>102</sup>. KHD diabetik hastalarda deprese olup bu grup hastalarda otonom nöropati taraması için faydalı bir araçtır<sup>17</sup>.

**SDANN:** Be dakikalık kayıtlarda ortalama NN aralıklarının ms olarak standart sapmasıdır. Normal süresi  $127\pm 35$ 'dir<sup>17</sup>. SDNN'ye benzemekle birlikte kayıt hatalarından daha az etkilenmektedir. SDANN süresinin 55 ms'nin altına olmasıyla mortalite riski 20 kat artmaktadır<sup>104</sup>. Post-MI hastalarda diğer bir mortalite prediktörü olan ULF (ultra low frequency power) ile güçlü derecede koreledir<sup>105</sup>.

**SDNN indeksi:** Be dakikalık kayıtlarda tüm NN aralıklarının ms olarak standart sapmasıdır<sup>17</sup>. Kalp yetmezli indeki risk tabakalandırılmasında KHD parametreleri içerisinde en çok faydalı olan parametredir.

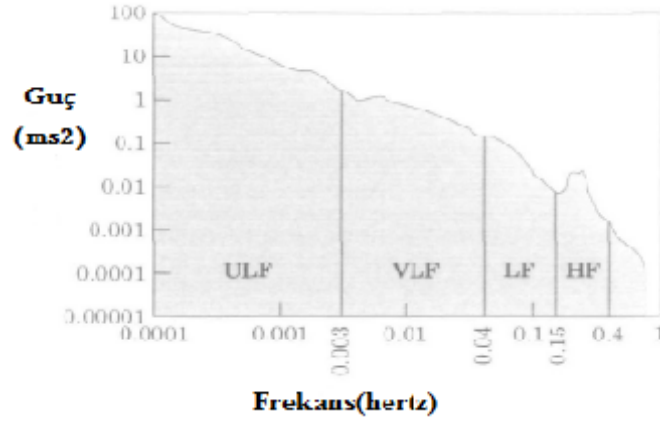
**rMSSD ve pNN50:** Sırasıyla yirmidört saatlik kayıta ardı ık NN aralıkları farklarının kareleri toplamının karekökü ve aralarında 50 ms'den daha fazla fark olan ardı ık NN sayısının yüzdesidir<sup>17</sup>. Her iki parametre de kötü holter kayıtlarından en fazla etkilenen parametrelerdir. Bu parametreler kalp hızının vagal modülasyonu yani parasempatik sistem hakkında fikir vermektedir. Dü ük de erler oldukça sıklıdır. Yüksek de erlerle birlikte (örn. pNN50>5%) dü ük SDNN kalbin yüksek derecede vagal supresyonunu de il nonrespiratuar sinus aritmisini göstermektedir. A ırı derecede yüksek de erler (örn. pNN50 >50%) atrial fibrilasyona i aret eder<sup>99</sup>. GISSI-2 çalı masında RMSSD'nin 17.5 ms altında olmasını post-MI hastalardaki artmı mortalite ile ili kilendirilmi tir. Her iki parametre de di er bir KHD parametresi olan HF (high frequency) ile güçlü bir ekilde korreledir.

**Triangüler ndex:** Kayıt süresi boyunca tüm NN aralık sayısının (toplam kalp atım sayısı) mod uzunlu undaki maksimum NN aralık (ilgili moddaki toplam kalp atım sayısı) sayısına bölünmesiyle elde edilir. Triangüler indeksin 15'in altında olması iddetli deprese, 20'nin altı orta derecede deprese olarak yorumlanabilir<sup>17</sup>.

**2.Frekans Ba ımlı Ölçümler (Frequency Domain Methods):** Bu yöntem kalp hızı sinyallerini frekans ve dansitelerine göre ayırır ( ekil 7). Frekanslar spektral dansitelerine göre 5 frekans bandına ayrılmaktadır<sup>18</sup>. Bu bantlar ve özellikleri Tablo 2'de özetlenmi tir. Kısa süreli kayıtlardan ve uzun süreli kayıtlardan hesaplanmaktadır. 5 dk gibi kısa süreli kayıtlardan VLF ( very low frequency), LF (low frequency) ve HF (high frequency) hesaplanırken, 24 saat gibi uzun süreli kayıtlardan ULF (ultralow frequency) hesaplanmaktadır.

LF ve HF'nin total güç içerisindeki dalgalanmaların minumuma indirmek ve otonom sinir sisteminin iki kolununun daha iyi temsil edilebilmesi için LF normalize unite (LFnu) ve HF normalize ünite (HFnu) geli tirilmi tir. LFnu LF'nin total güce bölünüp 100 ile çarpılmasıyla, HFnu HF'nin total güce bölünüp 100 ile çarpılmasıyla elde edilmektedir. Yine de LFnu ve HFnu'nun mutlaka LF ve HF ile birlikte verilmesi gerekmektedir.

Burada de i ik frekanslardaki periyodik kalp hızı osilasyonlarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm de i me miktarları hakkında bilgi edilir<sup>17</sup>. Bu frekans bantlarından en sık LF, HF, LFnu, HFnu ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF'nin artması parasempatik etkiyi, LF'nin artması ise sempatik etkiyi göstermektedir<sup>100</sup>.



**ekil 7.**Güç frekans spektrumuna göre bandlar. Spektrumun ço unlu u ULF tarafından olu turulmaktadır

**Tablo 2.**Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreleri

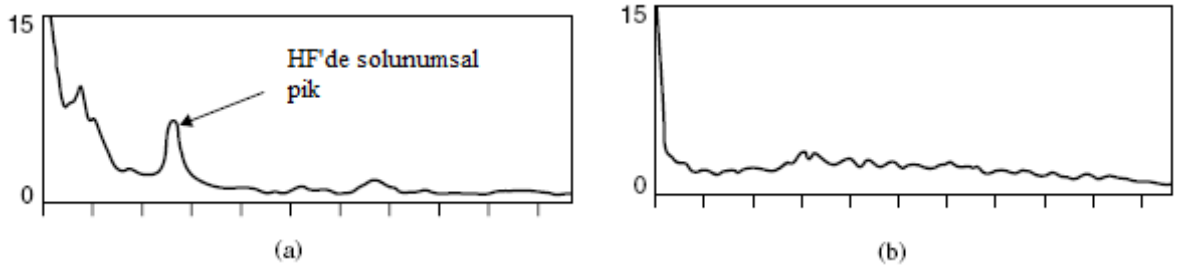
Parametre	Frekans	Özellikleri	Kayıt süresi
HF	0.20	Parasempatik aktivasyonla ilgili. Solunumdan etkilenir.	Kısa(5 dk) ve uzun(24 saat)
LF	0.02 0.05	Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır.	Kısa(5 dk) ve uzun(24 saat)
MF	0.05-0.20	Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. Baroreseptör aktiviteyi yansıtır	Kısa(5 dk)
VLF	0.0333-0.04	Bilinmiyor	Kısa(5 dk) ve uzun(24 saat)
ULF	<math><0.0333</math>	Bilinmiyor	Uzun (24 saat)

Frekans ba ımlı ölçümlerin yorumlanması zaman ba ımlı ölçümlere göre daha zor olabilir. Dahası frekans ba ımlı ölçümlerin her birisinin zaman ba ımlı parametrelerde bir kar ılı ı oldu u için frekans ölçümlerinin rakamsal yorumlanması zahmetlidir (Tablo 2). Bunun yerine 24 saatlik veya daha do ru olarak saatlik spektral haritaların yorumlanması daha kolay olacaktır<sup>99</sup>.

**Tablo 3. Birbirleriyle korele olan zaman bağımlı ve frekans bağımlı parametreler**

SDNN	Total güç
SDNN indeksi	VLF
SDANN	ULF
rMSSD, pNN50	HF

Normal artlar altında, dü ük KHD'li insanlarda dahi, gece saatlerinde ve gündüz uyku esnasında HF bandında belirgin bir pik görülür ( ekil 8). Gece uyku esnasında bu pikin görülmemesi KHD'nin anormal oldu unu, solunumun kötü oldu unu veya hastanın uykusunun kalitesiz oldu unu göstermektedir<sup>99</sup>.



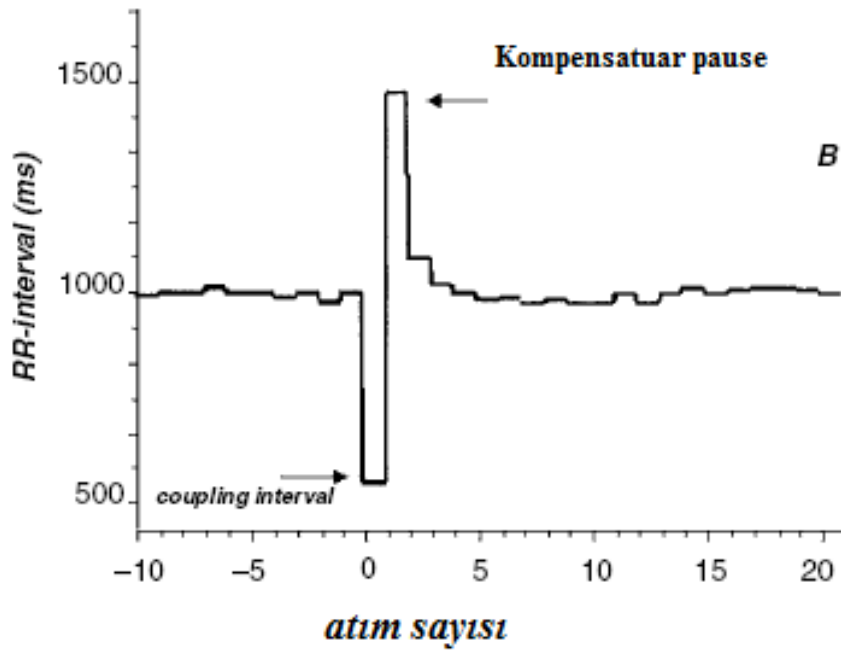
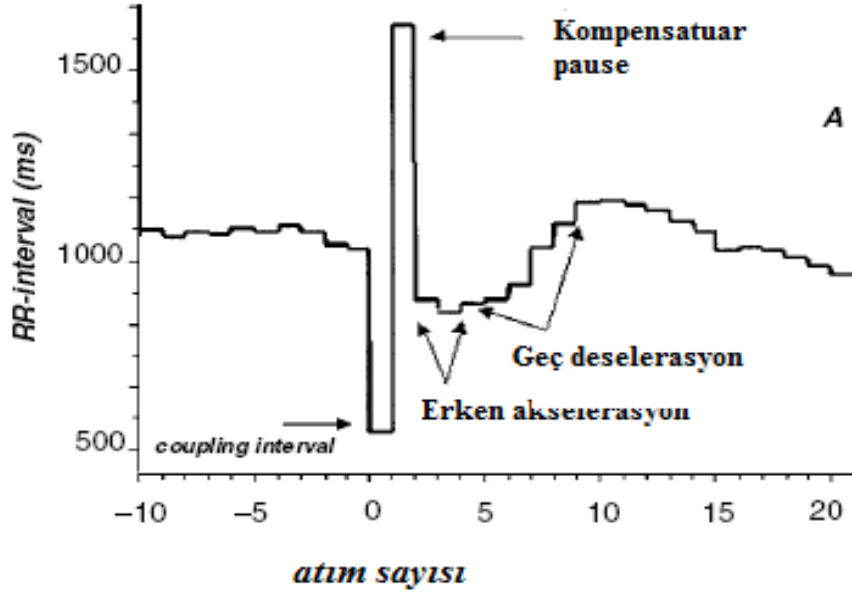
**ekil 8.** Gece saatlerindeki 1 saatlik spektral kayıt. (a) Normal sa lıklı bir insan, (b) Dü ük KHD'li HF'de solunum pik'i olmayan bir hasta



## 2.6.Kalp Hızı Türbülansı (KHT)

Kalp hızı türbülansı ilk olarak Schmidt ve arkadaşları tarafından 1999'da, MI sonrası risk tahmini için yeni bir parametre olarak tanımlanmıştır. KHT bir ventriküler erken atım (VEA) sonrası oluşan sinus nodunun ateleme dalgalarının olarak tanımlanmaktadır<sup>106,107</sup>. Mortalite açısından düşük riskteki bir hastada VEA kalp hızında erken akselasyonu ve sonrasında da geç deselasyonu tetiklemektedir. Yüksek riskli hastalarda bu yanıt küntlemitir<sup>108</sup> (ekil 9). KHT'nin otonom sinir sistemi tarafından kontrol edildiğine inanılmaktadır<sup>106-108</sup>. Sağlıklı bireylerde aynı anda yapılan kan basıncı ölçümü ve nabız takibi kayıtları göstermektedir ki VEA esnasında sistolik ve diastolik kan basıncı düşmekte ve kompensatuar pause oluşmaktadır<sup>109</sup>. Arteriyel kan basıncının düşmesiyle aortik ve karotis baroreseptörleri uyarılarak tonik vagal aktiviteyi ve kalbin üzerindeki inhibitör etkiyi azaltmaktadır. Kan basıncındaki azalma sağlıklı bireylerde VEA sonrası birkaç atımda devam eder ve bu sürede vagal aktivitede geçici kayıp vardır. Bu dönemde kalp ritminde erken bir akselasyon olur. Kan basıncının restorasyonu ile birlikte baroreseptörlerin uyarılması azalarak vagal aktivite tekrar gelir. Bu dönemde geç deselasyon olur<sup>109,110</sup>. Bunun tersine sol ventrikülü bozulmuş hastalarda VEA sonrası sistolik ve diastolik kan basıncında ani bir artış olmaktadır<sup>107,109,110</sup>.

KHT türbülans bağıngıcı (TB) ve türbülans eimi (TE) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır<sup>106</sup>.



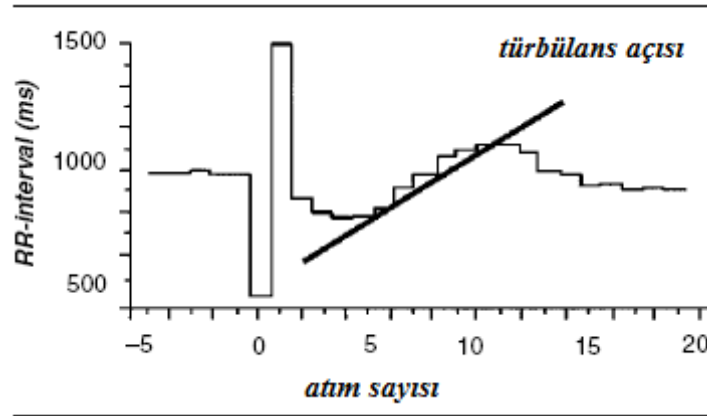
**ekil 9.** A.Düük kardiyak riskli bir hastadaki KHT B.Yüksek riskli bir post-MI hastadaki künle mi KHT yanıtı

### ***Kalp Hızı Türbülansının Hesaplanması***

TB genellikle VEA sonrası 2-4 atımı geçmeyen erken akselasyonu tanımlamaktadır. TB, VEA sonrası gelen iki atım süresiyle VEA öncesi gelen iki atım süresinin farklarının, VEA öncesindeki iki atımın süresine bölünmesiyle elde edilir. % olarak ifade edilmektedir. Normal değeri <0'dır. TE ise geç deselerasyon safhasının hızı olarak tanımlanmaktadır. TE VEA sonrası ilk 20 sinus atımı içerisindeki ardı ık 5 RR intervallerinden en fazla pozitif açılanma değeri sahip olanıdır ( ekil 11). Ms/RR aralığı olarak ifade edilmektedir ve normal değeri her RR intervali için 2.5 ms'dir. Bu parametreler holter cihazlarından otomatik olarak hesaplanabilmektedir.

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

**ekil 10.** TB formülü. RR<sub>2</sub> ve RR<sub>1</sub> VEA öncesi ikinci ve birinci atımı, RR<sub>1</sub> ve RR<sub>2</sub> VEA sonrası birinci ve ikinci kalp atımını ifade etmektedir.



**ekil 11.** VEA sonrası 20 atım içerisinde ardı ık 5 atımın tepesiyle oluşan açılanma. Koyu çizgi bu çizgilerden en pozitif eğimli olup TE'ye denk gelmektedir.

KHT ancak sinus ritmi olan hastalarda hesaplanabilir. Atrial fibrilasyonu, flutterı, ikinci ve/veya üçüncü kalp bloğu olan hastalarda ve pace bağımlı hastalarda hesaplanamaz<sup>111</sup>.

TB ve TE'nin prognostik değerini saptamak amacıyla miyokard enfarktüsü sonrası hastalarda iki büyük çalışma yapılmıştır. MPIP (The Multicenter Postinfarction Program) ve bunun plasebo kolu olan EMAT (The European Myocardial Infarction Amiodarone Trial)

çalı malarında her iki KHT parametresinin mortalite açısından güçlü prognostik özellikleri bulunmu tur<sup>101,112</sup>.

KHT'nin prognostik rolü ATRAM (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial nfarction) çalı masında da retrospektif olarak de erlendirilmi ve prognostik önemi saptanmı tur<sup>101,111</sup>.

KHT'nin kalp yetmezli i olan hastalardaki prognostik de eri de yapılan çalı malarda gösterilmi tir<sup>112,113</sup>.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, nönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Haziran 2009 ile Kasım 2009 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya alınan kişiler Kardiyoloji Anabilim Dalına muhtelif nedenlerle başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Çalışma boyunca Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi ve Holter birimi ekipmanları kullanıldı. Çalışma protokolü nönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

#### 3.1.Çalışma Populasyonu

Çalışma hastaları Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine de iki nedenlerle başvuran ve sonrasında ekokardiyografik olarak MAK tespit edilen hastalar arasından seçilmiştir (40 hasta; 22 kadın, 18 erkek. Ortalama yaşı  $61\pm 8$ ). Kontrol grubu ise benzer yaş ve cinsiyet grubunda, ekokardiyografik olarak MAK tespit edilmeyen sağlıklı bireyler arasından seçilmiştir (40 hasta; 21 kadın, 19 erkek. Ortalama yaşı  $57\pm 7$ ). Çalışmaya alınan tüm bireylere ara tırma ile ilgili bilgi verilerek bilgilendirilmiş yazılı onam formları alınmıştır.

Çalışma öncesinde tüm hastalardan detaylı anamnez alındı ve hastalara fizik muayene yapıldı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri kaydedildi. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon (HT, antihipertansif ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen hipertansiyon veya iki kez ölçülen kan basıncının 140/90 üzerinde olması), diabetes mellitus (DM, diyet veya ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen diyabet veya açlık serum glukoz düzeyinin 126 mg/dl'nin üzerinde olması), koroner arter hastalığı (KAH, anjiyografik olarak %50 veya daha fazla koroner lezyon varlığı veya daha önce koroner by-pass veya perkütan koroner girişim öyküsü olması), hiperlipidemi (HL, hiperlipidemi tedavisi alan ya da açlık veya tokluk serum total kolesterol düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması), sigara kullanımı (halen sigara içimi ya da geçmiş 12 ay içinde aktif sigara içilmesi) ve heredite (birinci derece akrabalarının en az birisinde KAH öyküsü veya ani kardiyak ölüm hikayesinin bulunması) özellikleri kaydedildi.

Çalışma ve kontrol grubuna aşağıdaki kriterler uygulanmıştır.

- \*Orta ve/veya ileri derecede herhangi bir kapak kapak darlığı ve/veya yetmezliği olan hastalar
- \*Atrial fibrilasyon ve/veya atrial flutterı olan hastalar
- \*Pacemaker bağımlı hastalar

- \*Ekokardiografik olarak ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olan hastalar
- \*Efor kapasitesi NYHA sınıf III ve IV olan hastalar
- \*Kardiyomiyopati öyküsü olan hastalar
- \*Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
- \*Fiziksel performansı orta ve ileri derecede kötü olan hastalar
- \*Kronik akciğer ve karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalar
- \*Kalp hızını etkileyen ilaç kullanımı olan hastalar
- \*Serebrovasküler hastalığı olan hastalar
- \*Endokrinolojik hastalık öyküsü olan hastalar

### 3.2.Ekokardiyografi

Transtorastik ekokardiyografi (TTE), yüksek rezolüsyonlu ekokardiyografi aletiyle (HDI-5000; ATL, Borhell, Washington-USA) ve 4-MHz bir prob ile lateral dekübitis pozisyonunda yapıldı. Parasternal uzun eksen ve kısa eksen, apikal pencereden dört boğluk ve iki boğluk görüntüleri elde edildi. American Society of Echocardiography standartlarına göre M-mod, iki boyutlu (2D), pulse Doppler, renkli Doppler ve doku Doppler görüntüleri ve ölçümler elde edilerek değerlendirildi<sup>114</sup>.

Parasternal uzun aks görüntüsünden maksimum enddiastolik interventriküler septum (IVSD, mm) ve posterior duvar (PWD, mm) kalınlıkları, sol ventrikül enddiastolik (LVEDD, mm) ve endsistolik çapları (LVESD, mm), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF, %), sol atrium çapı (LA, mm) ve aortik anulus çapı (mm) ölçüldü.

Apikal dört boğluk görüntüsünden pulsed Doppler ile mitral kapak uçlarından erken (E) ve atrial (A) pik hızlar, E/A oranı, deselerasyon zamanı (DT), izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT), ejeksiyon zamanı (ET), izovolemik kontraksiyon zamanı (IVCT) ve miyokardiyal performans indeksi (MPI) alındı. MPI aşağıdaki formüle göre hesaplandı<sup>115</sup>.

$$\text{Miyokardiyal Performans İndeksi} = \frac{\text{Izovolemik relaksasyon zamanı} + \text{izovolemik kontraksiyon zamanı}}{\text{Ejeksiyon zamanı}}$$

Doku Doppler ölçümleri septal mitral anulusdan alınarak  $E_m$  ve  $A_m$  pik hızları ve  $E/E_m$  oranı kaydedildi.

M-mode görüntülerde, posterior mitral kapak arkasında ve sol ventrikül arka duvarına paralel olarak seyreden, 2-D ekokardiyografiden elde edilen görüntülerde parasternal uzun eksen ve apikal dört boğlukta mitral lifletlerin arkasında veya altında, parasternal kısa

eksende ise atriyoventriküler oluktaki parlak ekodens bandlar “ta gölgesi”, MAK olarak değerlendirildi. MAK kalınlığı 15 mm ve daha fazla ise iddetli MAK olarak sınıflandırıldı<sup>116</sup>.

### 3.3.Kalp Hızı Değişkenliği ve Kalp Hızı Türbülansı

Çalışmaya alınan tüm bireyler 24 saat boyunca 6 kanallı Holter (DMS 300-3M,VCS 12 recorder, Orki, Hungary) cihazı ile monitorize edildi. Daha sonra kayıtlar bilgisayar ortamına aktarıldı. Holter programı (DMS software, Hungary) ile analiz edilmeden önce kayıtlar manuel olarak gözden geçirilerek artefaktlı bölgeler kayıttan çıkarıldı. Tüm Holter kayıtları çalışmaya ve kontrol grubuna kör deneyimli bir kardiyolog tarafından analiz edildi.

Holter kayıtlarının analizi tamamlandıktan sonra Holter programı ile 24 saatlik kayıtlardan zaman bağımsız KHD parametreleri (ortalama RR, SDNN, SDANN, SDNN indeksi, pNN50 ve RMSSD) otomatik olarak hesaplandı. Triangüler index daha önce formüle edildiği şekilde geometrik ölçümlerle manuel olarak hesaplandı<sup>17</sup>.

Frekans bağımsız KHD parametrelerinden LF, HF ve LF/HF oranı yine Holter programı aracılığıyla, LFnu ve HFnu ise aşağıdaki formüllere göre hesaplandı.

$$LFnu = \frac{\text{Low Frekans} \times 100}{\text{Total güç}} \quad HFnu = \frac{\text{High Frekans} \times 100}{\text{Total güç}}$$

KHD parametresinden sadece TB ölçüldü. TB her kayıtda uygun 5 adet VEA bulunduğundan sonra ayrı ayrı ölçülerek ortalaması alınıp hesaplandı.

### 3.4. Statistiki Analiz

Statistiki analiz için SPSS bilgisayar programı kullanıldı. (Version.17.0, SPSS, Chicago, IL, USA). Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma sahip olduğu tek örneklem Kolmogorov-Smirnow testi ile, homojenliği ise One-Way Anova testi ile teyid edildi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem için t-test, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare (Chi-square test) testi kullanıldı. Değişkenler arası korelasyonun analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Hasta alt gruplarıyla kontrol grubu Post Hoc LSD analizi ile karşılaştırıldı. Tüm istatistiki testler çift yönlü olarak yapıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiki anlamlılık olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalı maya 40 adet MAK'lı hasta ve 40 adet kontrol vakası alınmı tır. Hasta grubunda 12 hastada iddetli MAK mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4'de verilmi tır. Çalı maya alınan hastalarda hiperlipidemi insidansı MAK grubunda daha yüksekdi (MAK grubunda 21 hastada, kontrol grubunda 9 hastada, p=0.006). Ya , cinsiyet, hipertansiyon, DM, KAH, sigara, ve heredite açısından istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı. (Tablo 4)

**Tablo 4.** Hastaların demografik özellikleri

	<b>MAK</b> (40)	<b>Kontrol</b> (40)	<b>p</b>
<b>Ya (yıl)</b>	61±8	57±7	0,086
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	22/18	21/19	0,823
<b>Hipertansiyon</b>	28/12	19/21	0,069
<b>DM</b>	11/29	5/35	0,094
<b>KAH</b>	9/31	7/33	0,576
<b>Sigara</b>	7/33	7/33	1,000
<b>Hiperlipidemi</b>	21/19	9/31	0,006
<b>Heredite</b>	6/34	4/36	0,499

Çalı maya alınan hastaların iki boyutlu ekokardiyografik bulguları Tablo 5'de verilmi tır. LVEF, LVEDD, LVESD, IVSD ve PWD arasında belirgin bir farklılık gözlenmezken sadece grupların ortalama LA çapları arasında belirgin bir farklılık vardı (MAK grubunda 36,2± 4,7; kontrol grubunda 33,2± 4,8; p=0.002).



**Tablo 5.** Grupların 2D ekokardiyografik parametrelerinin kıyaslanması

	<b>MAK</b> (40)	<b>Kontrol</b> (40)	<b>p</b>
<b>EF (%)</b>	60,6±7,7	60,1±8,1	0,900
<b>LVEDD (mm)</b>	47,3±3,5	46,3±3,4	0,208
<b>LVESD (mm)</b>	31,7±4,8	31,1±4,3	0,612
<b>IVSD (mm)</b>	10,4±0,8	10,1±1,0	0,210
<b>PWD (mm)</b>	10,3±0,8	10,1±1,0	0,260
<b>Aort kökü (mm)</b>	22,1±2,4	21,8±2,6	0,692
<b>LA (mm)</b>	36,2±4,7	33,2±4,8	0,002

Çalı maya alınan hastaların pulse-doppler ve doku-doppler bulgularının kıyaslanması Tablo 6’de gösterilmi tir. MAK’ı olanlarla olmayanlar kıyaslandı ında IVRT, DT, ET süreleri ve  $A_m$  hızı oranlarında anlamlı farklılık bulunmazken E hızı (MAK grubunda  $63,3 \pm 18,1$ ; kontrol grubunda  $75,8 \pm 16,7$ .  $p=0,002$ ), A hızı (MAK grubunda  $79,1 \pm 22,2$ ; kontrol grubunda  $69,2 \pm 19,6$ .  $p=0,037$ ),  $E_m$  hızı (MAK grubunda  $6,7 \pm 2,0$ ; kontrol grubunda  $10,3 \pm 13,1$ .  $p=0,002$ ), E/A oranı (MAK grubunda  $0,8 \pm 0,25$ ; kontrol grubunda  $1,1 \pm 0,40$ .  $p < 0,001$ ),  $E/E_m$  oranı (MAK grubunda  $9,5 \pm 3,6$ ; kontrol grubunda  $7,7 \pm 2,6$ .  $p=0,013$ ), IVCT süresi (MAK grubunda  $48 \pm 18,8$ ; kontrol grubunda  $37,8 \pm 7,2$ .  $P=0,002$ ) ve MPI (MAK grubunda  $0,50 \pm 0,1$ ; kontrol grubunda  $0,40 \pm 0,07$ .  $p < 0,001$ ) arasında belirgin farklılık tespit edildi. MAK grubunda E ve  $E_m$  hızlarında ve E/A oranında azalma izlenirken; A hızında,  $E/E_m$  oranında, IVCT süresinde ve MPI’de artma görüldü.

**Tablo 6.** Grupların pulsed ve doku doppler parametrelerinin karşılaştırılması

	<b>MAK</b> (40)	<b>Kontrol</b> (40)	<b>p</b>
<b>E hızı(cm/sn)</b>	63,3±18,1	75,8±16,7	0,002
<b>A hızı(cm/sn)</b>	79,1±22,2	69,2±19,6	0,037
<b>E/A oranı</b>	0,8±0,25	1,1±0,40	<0,001
<b>IVRT (ms)</b>	88,3±25,1	79,8±15,1	0,071
<b>IVCT (ms)</b>	48±18,8	37,8±7,2	0,002
<b>DT (ms)</b>	176,4±46,8	179,6±41,8	0,748
<b>ET(ms)</b>	274±41,8	283,6±38,4	0,287
<b>MPI</b>	0,50±0,1	0,40±0,07	<0,001
<b>E<sub>m</sub> (cm/sn)</b>	6,7±2,0	10,3±3,1	<0,001
<b>A<sub>m</sub> (cm/sn)</b>	9,5±2,6	8,7±2,0	0,136
<b>E/E<sub>m</sub></b>	9,5±3,6	7,7±2,6	0,013

MAK grubu ile kontrol grubunun zaman bağımlı KHD parametreleri karşılaştırıldığında ortalama RR süresi ve RMSSD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, SDNN (MAK grubunda 116± 34; kontrol grubunda 147± 37.p<0,001), SDANN (MAK grubunda 103±34; kontrol grubunda 132±36. p<0,001), SDNN indeksi (MAK grubunda 45±13; kontrol grubunda 63±20. p<0,001), pNN50 (MAK grubunda 7,2±6,6; kontrol grubunda 13,3±11,7. p=0,005) ve triangüler indeks (MAK grubunda 32,6±9,9; kontrol grubunda 41,3±13,9. p=0,002) anlamlı olarak daha düşük bulundu.(Tablo 7)

MAK grubunun kendi içerisinde 5 mm'nin altındaki 28 hastada ve 5 mm'nin üstündeki 12 hastada yapılan KHD parametreleri karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.(Tablo 8)

**Tablo 7.** Grupların zaman ba ımlı KHD parametrelerinin kar ıla tırılması

	<b>MAK</b> (40)	<b>Kontrol</b> (40)	<b>p</b>
<b>RR süresi (ms)</b>	832±105	833±113	0,963
<b>SDNN (ms)</b>	116±34	147±37	<0,001
<b>SDANN (ms)</b>	103±34	132±36	<0,001
<b>SDNN indeksi (ms)</b>	45±13	63±20	<0,001
<b>pNN50</b>	7,2±6,6	13,3±11,7	0,005
<b>RMSSD (ms)</b>	28 ±12	34±15	0,050
<b>Triangüler ndeks</b>	32,6±9,9	41,3±13,9	0,002

**Tablo 8.** MAK kalınlı ına göre zaman ba ımlı KHD parametrelerinin kıyaslanması

	<b>MAK (&lt; 5mm)</b> (28 )	<b>MAK ( 5mm)</b> (12)	<b>Kontrol</b> (40)
<b>RR süresi (ms)<sup>¶</sup></b>	823±83	851±146	833±113
<b>SDNN (ms)<sup>‡†*</sup></b>	115±33	118±37	147±37
<b>SDANN (ms)<sup>‡†*</sup></b>	101±34	107±35	132±36
<b>SDNN indeksi (ms)<sup>‡†*</sup></b>	46±13	42±13	63±20
<b>pNN50<sup>‡†*</sup></b>	7,3±6,5	6,9±7,2	13,3±11,7
<b>RMSSD (ms)<sup>‡†</sup></b>	27±19	31±16	34±15
<b>Triangüler ndeks<sup>‡†*</sup></b>	32±9	32±11	41,3±13,9

<sup>¶</sup> Her üç grup arasında fark yok, <sup>‡</sup> MAK (<5 mm) ve MAK ( 5mm) grupları arasında fark yok, <sup>†</sup>MAK (<5 mm) grubu ve kontrol grubu arasında fark var, <sup>\*</sup>MAK ( 5 mm) ve kontrol grubu arasında fark var

Frekans ba ımlı KHD parametrelerinin MAK ve kontrol gruplarında yapılan kar ıla tırılmasında LF (MAK grubunda 389 ±305; kontrol grubunda 784 ±437, p<0,001), LFnu (MAK grubunda 17 ±5 ; kontrol grubunda 21,3±5,8. p=0,001), HF (MAK grubunda 144±108; kontrol grubunda 335±356, p=0,002) anlamlı derecede azalmı bulunurken HFnu'da ve LF/HF oranında istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamadı (Tablo 9). MAK grubunun kendi içerisinde 5 mm'nin altındaki 28 hastada ve 5 mm'nin üstündeki 12 hastada yapılan frekans ba ımlı KHD parametreleri kar ıla tırılmasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadı.(Tablo 10)

**Tablo 9.** Grupların frekans ba ımlı KHD parametrelerinin kar ıla tırılması

	<b>MAK</b> (n=40)	<b>Kontrol</b> (n=40)	<b>p</b>
<b>LF</b>	389±305	784±437	<0,001
<b>LFnu</b>	17±5	21,3±5,8	0,001
<b>HF</b>	144±108	335±356	0,002
<b>HFnu</b>	7,3±4,3	7,2±4,5	0,912
<b>LF/HF oranı</b>	3,3±2,4	3,6±1,9	0,532

**Tablo 10.** MAK kalınlı ına göre frekans ba ımlı KHD parametrelerinin kıyaslanması

	<b>MAK (&lt;5mm)</b> (n=28)	<b>MAK ( 5mm)</b> (n=12)	<b>Kontrol</b> (n=40)
<b>LF<sup>‡†*</sup></b>	434±334	282±197	784±437
<b>LFnu<sup>††*</sup></b>	18,1±4,5	14,6±5,4	21,3±5,8
<b>HF<sup>††*</sup></b>	145±104	144±124	335±356
<b>HFnu<sup>¶</sup></b>	7,3±4,3	7,4±4,6	7,2±4,5
<b>LF/HF oranı<sup>¶</sup></b>	3,7±2,7	2,4±1,0	3,6±1,9

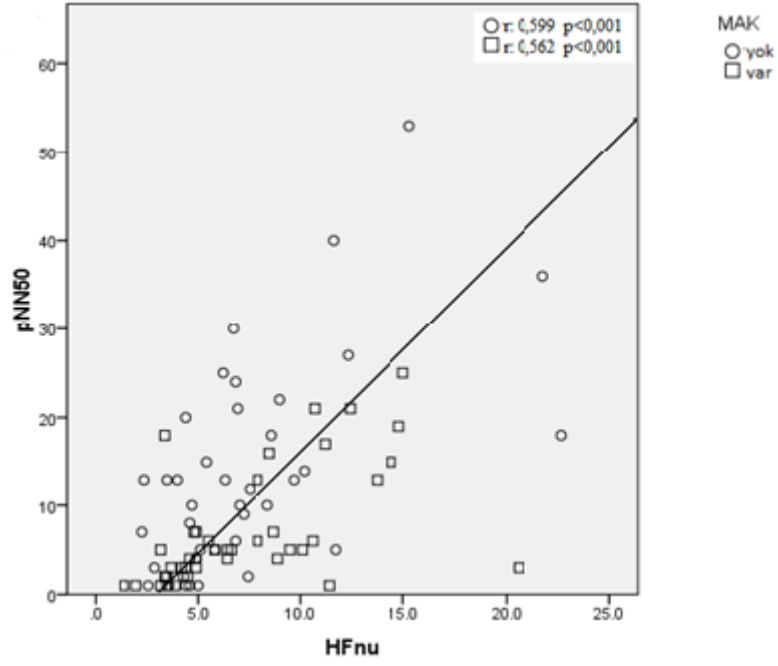
<sup>¶</sup> Her üç grup arasında fark yok, <sup>‡</sup> MAK (<5 mm) ve MAK ( 5mm) grupları arasında fark yok, <sup>†</sup>MAK (<5 mm) grubu ve kontrol grubu arasında fark var, <sup>\*</sup>MAK ( 5 mm) ve kontrol grubu arasında fark var

Frekans ba ımlı KHD parametreleriyle zaman ba ımlı KHD parametrelerinin yapılan korelasyon analizinde HFnu'nun hem MAK grubunda hem de kontrol grubunda pNN50 ve RMSSD ile çok iyi derecede korele oldu u saptandı.(Tablo 11)

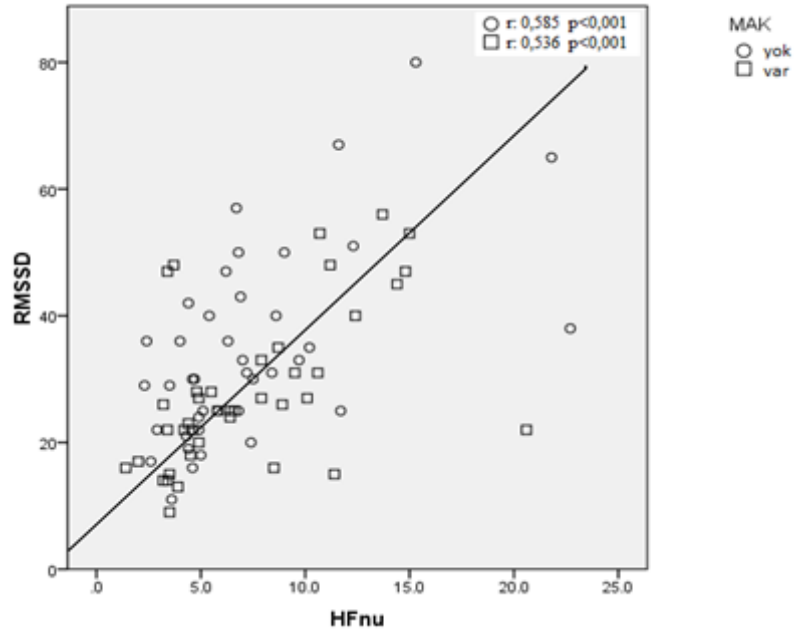
**Tablo 11.** MAK ve kontrol grubunda frekans ve zaman ba ımlı KHD parametrelerinin korelasyonları

	<b>MAK(+)</b> <b>(n=40)</b>				<b>Kontrol</b> <b>(n=40)</b>			
	<b>LFnu</b>		<b>HFnu</b>		<b>LFnu</b>		<b>HFnu</b>	
	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>RRsüresi (ms)</b>	-0,134	0,408	0,076	0,970	-0,275	0,086	0,095	0,561
<b>SDNN(ms)</b>	-0,084	0,608	-0,145	0,373	-0,279	0,081	0,200	0,215
<b>SDANN (ms)</b>	-0,130	0,423	-0,181	0,263	-0,273	0,088	0,174	0,282
<b>SDNN indeksi (ms)</b>	0,260	0,105	0,135	0,405	-0,187	0,248	0,201	0,213
<b>pNN50</b>	0,287	0,073	0,562	<0,001	-0,318	0,046	0,599	<0,001
<b>RMSSD (ms)</b>	0,228	0,157	0,536	<0,001	-0,317	0,046	0,585	<0,001
<b>Triangüler ndeks</b>	0,054	0,741	-0,045	0,782	-0,311	0,051	0,063	0,697

r:Pearson korelasyon katsayısı



ekil 12.MAK ve kontrol gruplarında HFnu ve pNN50 ili kisi



ekil 13.MAK ve kontrol gruplarında HFnu ve RMSSD ili kisi

TB, MAK ve kontrol grubunda kar ıla tırıldı ında MAK grubunda anlamlı derecede daha pozitifdi.(Tablo 12)

**Tablo 12.**Grupların KHT parametresi açısından kar ıla tırılması

	<b>MAK</b> (n=40)	<b>Kontrol</b> (n=40)	<b>p</b>
<b>Türbülans ba langıcı</b>	0,7±6,8	-3,9±3,7	<0,001

MAK grubunda ekokardiyografik parametrelerden E/A ve Em'nin; KHD ve KHT parametrelerinden SDNN, SDANN, SDNN indeksi ve triangüler indeksle korele oldu u saptandı. Kontrol grubunda aynı bulgu tespit edilmedi. Kontrol grubunda ekokardiyografik parametrelerden E/A ve Em'nin KHD ve KHT parametrelerinden triangüler indeks ve türbülans ba langıcı ile korele oldu u saptandı. LA çapının MAK ve kontrol gruplarında zaman ve frekans ba ımlı KHD parametreleriyle korelasyonu saptanmadı (Tablo 13).

**Tablo 13.**Ekokardiyografik parametrelerle KHD ve KHT parametrelerinin korelasyonu

	<b>MAK (+)</b> (n= 40)				<b>Kontrol</b> (n=40)			
	<b>E/A</b>		<b>Em</b>		<b>E/A</b>		<b>Em</b>	
	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>SDNN</b>	0,465	0,002**	0,480	0,002**	0,291	0,068	0,119	0,465
<b>SDANN</b>	0,389	0,013*	0,430	0,006**	0,161	0,321	-0,010	0,951
<b>SDNN index</b>	0,378	0,016*	0,495	0,001**	0,225	0,162	0,194	0,231
<b>pNN50</b>	0,118	0,469	0,170	0,293	0,252	0,117	0,211	0,190
<b>RMSSD</b>	0,194	0,230	0,278	0,082	0,266	0,098	0,188	0,244
<b>TA index</b>	0,322	0,042*	0,421	0,007**	0,425	0,006*	0,327	0,039*
<b>LFnu</b>	-0,051	0,753	0,036	0,828	0,094	0,566	0,099	0,543
<b>HFnu</b>	0,013	0,937	-0,111	0,494	0,130	0,425	0,073	0,652
<b>TB</b>	-0,086	0,597	-0,223	0,167	-0,398	0,011*	-0,421	0,007**

\*Korelasyon 0.05 seviyesinde çift-uçlu anlamlı

\*\*Korelasyon 0.001 seviyesinde çift-uçlu anlamlı

## 5.TARTI MA

Bu çalı mada asemptomatik MAK olan hastalarda KHD ve KHT parametreleri çalı ıldı. MAK grubunda sempatik aktivasyon tespit edildi ve ekokardiyografik diastolik fonksiyon belirteçlerinin KHD parametreleriyle ili kili oldu u saptandı.

MAK'ın etyolojisi hakkında bugüne kadar iki teori öne sürülmü tür. Birinci teoride, deneysel olarak indüklenen vasküler ateroskleroza daha sonraki a amalarda valvüler kalsifikasyonun eklenmesinden dolayı etyolojiden ateroskleroz sorumlu tutulmaktadır<sup>117</sup>. Son zamanlarda bildirilen ikinci teori ise valvüler kalsifikasyon mikroorganizmalar, okside lipidler ve otoimmün süreçler gibi de i ik situmuluslara sekonder geli en inflamatuvar bir yanıt olması eklindedir<sup>118</sup>.

MAK ilk tespit edildi i yıllarda masum klinik bir antite olarak de erlendirilirken bugüne kadar yapılan çok sayıda klinik çalı ma ile artık kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli bir habercisi oldu u ortaya konmu tur. MAK Roberts'e göre aterosklerozun bir formu olup MAK'ı olan hastalarda daha yüksek oranda kronik KAH, yeni koroner olay geli me riski vardır<sup>45</sup>. Wilbert ve arkadaş ları MAK'lı hastalarda yüksek oranda periferik arter hastalı ı ve stroke tespit etmi lerdir<sup>119</sup>. Adler ve arkadaş ları ise mitral anulus kalsifikasyon miktarı ile aortik ateromlar arasında ili ki bulmu lardır<sup>120</sup>. Fox ve arkadaş larına göre MAK'lı hastalarda AF ve kalp yetmezli i geli me riski artmı tur<sup>121</sup>. Aronow MAK'lı hastalarda atrioventriküler ve interventriküler iletim defektleri oldu unu rapor etmi dir<sup>26</sup>. Mortalite konusunda Framingham kalp çalı masında MAK'lı hastalarda %14 gibi yüksek bir de er tespit edilmi tir<sup>36</sup>.

MAK azalmı LV sistolik fonksiyonları, yüksek LA boyutu ile ili kilidir. Bu bulguların bir kısmı KAH ile ba lantılıdır<sup>122</sup>. Bizim çalı mamızda sistolik fonksiyonlar MAK ve kontrol grubunda benzerdi. Bunun bir nedeni MAK'ın KHD üzerindeki etkisini gölgeleyecek di er bir komorbid hastalık olan kalp yetmezli ini çalı ma dı ı tutmaktı. Bu yüzden EF %50'nin altında olan hastalar çalı maya dahil edilmemi tir.

MAK grubunda artmı LA boyutu bizim çalı mamızda da dikkat çekiciydi. LA büyümesinin nedeni primer mitral kapak ve sol ventrikül patolojileri bir kenara bırakılacak olunursa temelde nedeni MAK, obezite ve HT'dur. MAK'da sol atrium büyümesinden sorumlu etyolojik faktör MAK'a e lik eden komorbid hastalıklar olabilece i gibi direkt MAK'ın kendisiyle de ili kili olabilir. MAK sklerodejeneratif bir hastalık oldu undan dolayı sol atriumun inflamasyonuna ve artmı "stiffness"a neden olmaktadır. Bu da diastolik



disfonksiyona ve sonrasında sol atriumun büyümesine yol açmaktadır. Aynı mekanizmayla da inter ve intraatrial iletim anomalilerine müdahale ederek iletim defektleri oluşturulmaktadır<sup>26</sup>.

MAK sıklığı ve iddeti yaşla birlikte artmaktadır. Bu bulgu 65 yaşına kadar yapılan bazı çalılarda kanıtlanmıştır. Bizim çalımızda olduğu gibi aksi yönde özellikle iddeti konusunda bulgu saptayan çalılarda mevcuttur<sup>123</sup>. Bu temelde iki nedenden kaynaklanmaktadır. Birincisi kullanılan ekokardiyografik modalite ve ikincisi MAK'ın iddetinin ölçüsü konusunda ortak bir fikrin olmamasıdır. Bazı çalılarda MAK tanısı ve yaygınlığı M-Mode ekokardiyografi ile değerlendirilirken, bazılarında 2D ekokardiyografi ile ölçülmüştür. M-Mode MAK'ı tek düzlemde daha sınırlı ölçmektedir. Buna karşın 2D ile her ne kadar semikantitatif olsa da MAK daha net görülür ve boyutu farklı görüntülerden daha iyi ölçülür<sup>36,122</sup>. İkincisi ise yapılan bazı çalılarda MAK iddetinin kalınlık olarak 5 mm'nin üstünde, bazılarında ise 10 mm'nin üstünde alınmasıdır. MAK iddeti 10 mm alındığı takdirde hastalar beklenildiği üzere daha yaşlı ve daha fazla kardiyovasküler risk faktörüne sahip olacaktır.

MAK'ın cinsiyete göre dağılımı konusunda 65 yaşına kadar yapılan çalılarda büyük kısmında kadın hakimiyeti ortaya konmuştur. Ancak erkek hakimiyetini saptayan çalılar da yoktur. Bu farklı sonuçlar çalılan hasta gruplarının yaş dağılımlarından kaynaklanmaktadır. Daha düşük yaş gruplarında erkek-kadın eşitliği varken daha yüksek yaş gruplarında kadın hakimiyeti vardır. Bu farklılığın nedeni 55 yaşından sonra kadınlarda klasik aterosklerotik risk faktörlerine postmenopozal osteoporozun eklenmesiyle birlikte MAK sıklığının artması ve kadın cinsiyeti dominansının ortaya çıkmasıdır<sup>123</sup>. Bizim çalımızda da erkek-kadın eşitliği olup ortalama yaşları eşit çalılardakine göre daha düşük saptanmıştır.

MAK ile birlikte diastolik disfonksiyonun yaygın birlikteliği iyi bilinmektedir<sup>7,26,28,48</sup>. Bizim çalımızda da MAK grubunda diastolik disfonksiyon kontrol grubuna göre dikkat çekiciydi. Bu bağlamda, çalımızdaki önemli bir bulgu diastolik parametrelerden E/A oranı ile E<sub>m</sub>'nin KHD parametrelerinden SDNN, SDANN ve SDNN indeksi ile olan negatif korelasyonuydu. Özellikle sol ventrikül hipertrofinin çalılarda ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmayışı, diastolik disfonksiyon ile azalmış KHD arasındaki ilişkiyi daha da kuvvetlendirmektedir.

Bilindi i üzere KHD analizi sempatik ve vagal aktivite hakkında ve mevcut kalp hastalına patofizyolojik, klinik ve prognostik bilgi sağlamaktadır<sup>124</sup>. Zaman ve frekans ba ımlı parametrelerin yorumlanmasıyla sempatik ve parasempatik tonus hakkında bilgi edilebilir<sup>17</sup>. Zaman ba ımlı parametrelerin yorumlanması nispeten daha kolaydır<sup>99</sup>. Bizim çalı mamamızda SDNN, SDANN, SDNN indeksi baskılanmı tır. Bu da artımı sempatik tonusun bir göstergesidir. Parasempatik tonusu gösteren zaman ba ımlı parametrelerden pNN50 ve RMSSD'den sadece pNN50 azalmı tır. Bu da azalmı parasempatik etkiyi göstermektedir. Bu bulgu artımı mortalite ile il kildir<sup>101,111,112</sup>. Frekans ba ımlı parametrelerden de LF, LFnu ve HF azalmı tır. HF'nin baskılanması azalmı parasempatik etkiyi göstermektedir ve MAK grubunda pNN50 ve RMSSD ile çok yakın korelasyon göstermi tir. Sempatik etkiyi yansıtan LF ve LFnu'nun paradoksal olarak azalmasının (LF MAK+ grupta 389±305, kontrol grubunda 784±437, p<0,001; LFnu MAK+ grupta 17±5, kontrol grubunda 21,3±5,8, p=0,001) nedeni her iki parametrenin de dual olarak hem sempatik etkiyi hem de parasempatik etkiyi yansıtmasıdır. HF ve HFnu sadece parasempatik etkiyi yansıtmaktadır ve rakamsal de eri daha net bilgi sa layabilmektedir<sup>17</sup>.

MAK'ın yaygınlık derecesi ile kardiyak risk faktörlerinde artı oldu u bilinmektedir<sup>28</sup>. Dolayısıyla MAK yaygınlı ının artmasıyla birlikte KHD'nin daha da baskılanması dü ünülebilir . Ancak MAK'ın yaygınlık derecesi ile KHD'yi kıyaslayan herhangi bir klinik çalı ma u zamana kadar yapılmamı tır. Bizim çalı mamızda MAK kalınlı ının 5 mm'nin altındaki ve üstündeki hastaların KHD'si kar ıla tırdı ımızda zaman ba ımlı parametrelerde herhangi bir fark saptanamazken frekans ba ımlı parametrelerden sadece LFnu artımı olarak bulunmu tur (p=0.032)

MAK ve KHD dü üklü ünün birlikte bulunması her ne kadar aritmiye predispozisyonu gösterse de kardiyak istenmeyen olaylar için yüksek derece tahmin sa lamamaktadır. MAK e li inde azalmı HRV'ye, di er mevcut risk faktörlerinin olu turdu u büyük resmin bir parçası olarak bakılmalıdır. KHD'yi arttırmanın daha iyi bir prognoz sa layıp sa lamayaca ına henüz net bir ekilde cevap verilmemi tir. Yine de KHD birkaç müdahale ile arttırılabilir. Sigaranın bırakılması, otonom dengeyi düzenleyen egzersize ba lanılması ve modifiye edilebilir risk faktörlerinin ayarlanması bunlardan bir kaçıdır.

## 6.SONUÇ

Bizim çalı mamızda MAK'lı hastalarda Holter EKG kayıtlarından elde edilen KHD ve KHT parametrelerinde bozulmu otonom dengeye i aret eden artımı sempatik aktivite ve azalmı parasempatik aktivite tespit edilmi tir. Bu grup hastalarda KHD baskılanmı tır ve bu bulgu artımı mortalite ile ili kilidir. Ayrıca bizim çalı mamızda MAK'lı hastalarda artımı sol atrium boyutu ve diastolik disfonksiyonu gösteren bulgular da saptanmı tır.

Çalı mamızın uzun süreli bir takip çalı ması olmadı ından dolayı KHD'deki azalmanın prognozu nasıl etkiledi ini gösteremedik. Bu yüzden daha uzun süreli ve daha büyük hasta gruplarını içeren çalı malara ihtiyaç vardır.

## 7.ÖZET

**Amaç:** Mitral annuler kalsifikasyon (MAK) ya lı genel populasyonda yüksek olup kardiyovasküler hastalıkların bir manifestasyonu olarak kabul edilmektedir. Sempatik ve parasempatik fonksiyonlar hakkında bilgi veren kalp hızı de i kenli i (KHD) ve kalp hızı türbülansı (KHT) mevcut kardiyak hastalık hakkında klinik ve prognostik bilgi sa lamaktadır. Biz çalı mamızda MAK'ı olan hastalarda KHD ve KHT'yi incelemeyi ve bunlarla ekokardiyografik parametrelerin ili kisini incelemeyi amaçladık

**Yöntem:** MAK olan 40 hasta ile (22 kadın,18 erkek, ortalama ya 61±8), MAK'ı olmayan 40 hasta (21 kadın, 19 erkek, ortalama ya 57±7) çalı maya alındı. Tüm hastaların 24 saat Holter cihazı ile zaman ba ımlı ve frekans ba ımlı KHD parametrelerine bakıldı. Sol ventrikül diastolik fonksiyonlar ekokardiyografik inceleme ile ölçüldü.

**Bulgular:** Ortalama RR süresi ve RMSSD hariç di er tüm zaman ba ımlı parametreler MAK grubunda belirgin olarak daha dü ük bulundu. (SDNN 116±34 p<0,001; SDANN 103±34 p<0,001; SDNN indeksi 45±13 p<0,001; pNN50 7,2±6,6 p<0,005). Frekans ba ımlı parametrlerden ise LF, LFnu ve HF baskılanmı olarak bulundu (LF 389±305 p<0,001; LFnu 17±5 p=0,001; HF 144±108 p=0,002). Bu veriler artmı sempatik azalmı parasempatik tonusa i aret etmektedir. KHT her iki grupta da anlamlı bulunmadı. MAK grubunda E/A ve E<sub>m</sub> gibi ekokardiyografik parametreler KHD parametreleri ile ili kiliydi.

**Sonuç:** MAK'lı hastalarda KHD baskılanmı tır ve bu bulgu artmı mortalite ile il kilidir.

## 8.SUMMARY

**Abstract:** Mitral annular calcification (MAC) is a common finding in elderly patients and is considered as a manifestation of cardiovascular disease. Analysis of heart rate variability (HRV) and heart rate turbulence (HRT) provides an indication of sympathetic and vagal activity that has provided clinical and prognostic relevance to heart disease. The aim of the present study was to investigate HRV and HRT in patients with MAC and their relations to echocardiographic parameters of the same patients.

**Method:** Forty patients with MAC (22 female, 18 male, mean age  $61\pm 8$ ) and forty normal volunteers (21 female, 19 male, mean age  $57\pm 7$ ) were studied. The clinical examination included a 24-hour ECG recording for the measurements of time and frequency domain HRV parameters and transthoracic echocardiography for the measurements of left ventricular diastolic parameters.

**Results:** All the time domain variables except mean RR intervals and RMSSD significantly decreased in the MAC group (SDNN  $116\pm 34$   $p<0,001$ ; SDANN  $103\pm 34$   $p<0,001$ ; SDNN index  $45\pm 13$   $p<0,001$ ; pNN50  $7,2\pm 6,6$   $p<0,005$ ). Of all frequency domain parameters, LF, LFnu and HF was found to be suppressed in the MAC group (LF  $389\pm 305$   $p<0,001$ ; LFnu  $17\pm 5$   $p=0,001$ ; HF  $144\pm 108$   $p=0,002$ ). These findings suggest that sympathetic tone is high and parasympathetic tone is low among patients with MAC. There was no significant difference in HRT among groups. There was a strong relation between E/A ratio and  $E_m$  velocity and HRV parameters.

**Conclusion:** In patients with MAC, HRV is reduced, and this finding is associated with increased risk of mortality.

## 9.KAYNAKLAR

1. Mazini MJ, Schulz PC. Proatherogenic pathways leading to vascular calcification. *Eur J Radiol*, 2006; 57(3): 384-93.
2. D'Cruz I, Panetta F, Cohen H. Submitral calcification or sclerosis in elderly patients: M-Mode and two-dimensional echocardiography in "mitral annulus calcification". *American Journal of Cardiology*.1979;44:31-38.
3. Mellino M, Salcedo EE, Lever HM. Echocardiographic-quantified severity of mitral annulus calcification: prognostic correlation to related hemodynamic, valvular, rhythm, and conduction abnormalities. *American Heart Journal*.1982;103:222-225.
4. D'Cruz IA, Cohen HC, Prabhu R. Clinical manifestation of mitral annulus calcification with emphasis on its echocardiographic features. *American Heart Journal*. 1977; 94: 367-377.
5. Jeon DS, Atar S, Brasc AV. Association of mitral annulus calcification, aortic valve sclerosis and aortic root calcification with abnormal myocardial perfusion single photon emission tomography in subjects aged 65 years old. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38:1988-93.
6. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Association of Mitral annular calcium and of aortic cuspal calcium with coronary artery disease in older patients. *American Journal of Cardiology*. 1999; 84: 1084-1085
7. Adler Y, Koren A, Fink N. Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease. *Stroke*, 1998; 29: 1833-7
8. Petty GW, Khandheria BK, Whisnant JP. Predictors of cerebrovascular events and death among patients with valvular heart disease: a population based study. *Stroke*.2000;31:2628- 2635.
9. Otto CM, Kitzman BK, Kitzman DW. Association of aortic-valve sclerosis with Cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *New England Journal of Medicine*.1999 ; 341: 142-147.
10. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981; 213: 220 - 222
11. Shannon DC, Carley DW, Benson H. Aging of modulation of heart rate *American Journal of Physiology*.1987; 22: H874- H877.
12. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *American Journal of Physiology* 1985;17:H151-H153.
13. Malpas SC, Purdie GL. Circadian variation of heart rate variability. *Cardiovascular Research*. 1990; 24: 210-213.

14. Saul JP, Arai Y, Berger RD. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *American Journal of Cardiology* 1988;61:1292-99.
15. Weise F, Heydenreich F. A noninvasive approach to cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Clinical Physiology*. 1990; 10:137-145.
16. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease: its relation to angiographic severity. *Circulation*. 1990;81:1217-1224.
17. 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. *European Heart Journal*. 1996;17:354
18. Kayıkçılı M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:238-245.
19. Schmidt G, Malik M, Barthel P. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 353: 1390-1396.
20. Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a 5-year review. *Heart Rhythm* 2004; 1:732-738
21. Harvey F, William FA, Thomas R. Feigenbaum's Echocardiography. 6. Edition. p:306-308
22. Catherine M. Otto. *The Practice of Clinical Echocardiography*, 2nd edition. 2002, W.B Saunders Company
23. Kumar V, Cotran SR, Robbins SL. *Basic Pathology* 7. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2003; 37
24. Schoen FJ, Levy RJ. Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives. *J Biomed Mater Res*, 1999; 47: 439-65.
25. O'Keefe JH, Lavie CJ, Nishimura RA. Degenerative aortic stenosis. One effect of the graying of America. *Postgrad Med*, 1991; 89: 143-7.
26. Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations, complications and therapy. *Am J Med*, 1979; 66:967-77.
27. Korn D, Desanctis RW, Sell S. Massive calcification of the mitral annulus: A clinicopathological study of fourteen cases. *New Engl J Med* 1962;267:900-9.
28. Nair CK, Thomson W, Ryschon K. Long term follow-up of patients with echocardiographically detected mitral annular calcium and comparison with age and sex matched control subjects. *Am J Cardiol* 1989;63:465-70.

29. Meltzer RS, Martin RP, Popp RL. Mitral annular calcification: Clinical and echocardiographic features. *Acta Cardiol* 1980; 35: 189-202
30. Hirschfeld DS, Emikson BB. Echocardiogram in calcified mitral annulus. *Am J Cardiol*, 1975; 36: 354.
31. Bernard J. Lewandowsk, Fred Weinsberg. Incidence of aortic cusp and mitral annulus calcification as determined by echocardiography. *AJR*, 1982; 138; 829-32.
32. Kirk RS, Russell JGB. Subvalvular calcification of the mitral valve. *Br Heart J*, 1969;31: 684- 92.
33. Forman MB, Virmani R, Robertson RW. Mitral annular calcification in chronic renal failure, *Arch Intern Med* 1984; 85: 367- 71.
34. Labovitz JA, Nelson JG, Windhorst DM. Frequency of mitral valve dysfunction from mitral annular calcium as detected by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 133- 37.
35. Gardin Jm,McClelland R,Kitzman D. M-mode echocardiographic predictors of six - to seven-year incidence of coronaryheart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort.
36. Fox CS, Vasan RS, Parise H. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1492 -6.
37. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992;327:374 -9.
38. Boon A, Lodder J, Cheriex E. Mitral annulus calcification is not an independent risk factor for stroke: a cohort study of 657 patients. *J Neurol* 1997;244:535 -41.
39. Aronow WS, Schwartz KS, Konigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus aorticvalve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral annular calcification in persons older than 62 years in a long-term health care facility. *Am J Cardiol* 1987;59:381-2.
40. AronowWS. Mitral annular calcification:Significant and worth acting upon. *Geriatrics*, 1991; 46: 73-86.
41. Nestico PF, Pace NL, Kotler MN. Calcium and phosphorus metabolis in dialysis patient with and without mitral annular calcium. Analysis of 30 patients. *Am. J. Cardiol*, 1983; 51: 497.
42. Linsday S. The cardiovascular system in gargoglim. *Br. Heart J*, 1950; 12: 17
43. Adler Y, Herz I, Vaturi M. Mitral annulus calcium detected by transthoracic echocardiography is a marker for high prevalence and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol*, 1998; 82:1183-6.



44. Adler Y, Fink N, Spector D. Mitral annulus calcification—a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. *Atherosclerosis*, 2001;155: 1–8.
45. Park H, Das M, Aranow S.W. Relation of decreased ankle-brachial index to prevalence of atherosclerotic risk factors, coronary artery disease, aortic valve calcium, and mitral annular calcium. *Am J Cardiol*, 2005; 95:1005-1006.
46. Boon A, Cheriex E, Lodder J. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart*, 1997;78: 472- 4.
47. Furlan AJ, Carcium AR, Salcedo EE. Risk of stroke in patients with mitral annulus calcification. *Stroke* 1984;15:801-805
48. Nair C.K., Kudesia V., Hansen D. Echocardiographic and electrocardiographic characteristics of patients with hypertrophic cardiomyopathy with and without mitral annular calcium. *Am. J. Cardio*, 1987; 59: 1428–30.
49. Nair C.K, Runco V.E ,Verson G.T. Conduction defects and mitral annulus calcification. *Br. Heart. J*, 1980; 44:162– 7.
50. Burnside J.W, Desanctis R.W., Bacterial endocarditis on calcification of the mitral annulus fibrosus. *Ann. Inter. Med*, 1972; 76: 615– 8.
51. Jean-Christophe Eicher, MD, François-Xavier Soto, MD, Laurence De Nadai, MD. Possible Association of Thrombotic, Nonbacterial Vegetations of the Mitral Ring Mitral Annular Calcium and Stroke. *Am. J Cardiol*, 1997;79:1712-15.
52. Philip A. Soloto, MD, and Virginia M. Walley, MD. Coronary Artery Erosion and Dissection: An unusual Complication of Mitral Annular Calcification. *Cardiovascular Pathology* vol.8, No.3, May/June 1999:141-144.
53. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505–1511.
54. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992;327:374–379.
55. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Association of mitral annular calcium with new thromboembolic stroke at 44-month follow-up of 2,148 persons, mean age 81 years. *Am J Cardiol* 1998;81:105–106.
56. Rytand DA, Lipsitch LS. Clinical aspects of calcification of the mitral annulus fibrosus. *Arch Intern Med* 1946;78:544– 64.
57. Aronow WS, Koenigsberg M, Kronzon I. Association of mitral annular calcium with new thromboembolic stroke and cardiac events at 39-month follow-up in elderly patients. *Am J Cardiol* 1990;65:1511–2.

58. Lin CS, Schwartz IS, Chapman I. Calcification of the mitral annulus fibrosus with systemic embolization: a clinicopathologic study of 16 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:411–4.
59. Greenland P, Knopman DS, Mikell FL. Echocardiography in diagnosis assessment of stroke. *Ann Intern Med* 1981;95:51–3.
60. Good DC, Frank S, Verhulst S. Cardiac abnormalities in stroke patients with negative arteriograms. *Stroke* 1986;17:6–11.
61. Todnem K, Vik-Mo H. Cerebral ischemic attacks as a complication of heart disease: the value of echocardiography. *Acta Neurol Scand* 1986;74:323–7.
62. Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR. Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. *Stroke* 1985;16:95–6.
63. Bogousslavsky J, Hachinski VC, Boughner DR. Cardiac and arterial lesions in carotid transient ischemic attack. *Arch Neurol* 1986;43:223–8.
64. Ridolfi RL, Hutchins GM. Spontaneous calcific emboli from calcific mitral annulus fibrosus. *Arch Pathol Lab Med* 1976;100:117–20.
65. De Bono DP, Warlow CP. Mitral-annulus calcification and cerebral or retinal ischemia. *Lancet* 1979;2:383–5.
66. Jespersen CM, Egeblad H. Mitral annulus calcification and embolism. *Acta Med Scand* 1987;222:37–41.
67. Nishide M, Irino T, Gotoh M. Cardiac abnormalities in ischemic cerebrovascular disease studied by two-dimensional echocardiography. *Stroke* 1983;14:541–5.
68. Aronow WS, Schoenfeld MR, Gutstein H. Frequency of thromboembolic stroke in persons 60 years of age with extracranial carotid arterial disease and/or mitral annular calcium. *Am J Cardiol* 1992;70:123–4.
69. Mouton P, Biousse V, Crassard I. Ischemic stroke due to calcific emboli from mitral valve annulus calcification. *Stroke* 1997;28:2325–6.
70. Adler Y, Vaturi M, Fink N. Association between mitral annulus calcification and Aortic atheroma: a prospective transesophageal echocardiographic study *Atherosclerosis* 2000; 152: 451-6
71. Roberts WC. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am J Cardiol*, 1983; 51: 1005- 28.
72. Schott CR, Kotler MN, Segal BL, Parry W, Mahan J Echocardiographic spectrum in chronic renal failure. *Circulation* 1976;54(Suppl.):221.

73. D'cruz IA, Bhatt GR, Cohen HC. Echocardiographic detection of cardiac involvement in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1978;138:72-4.
74. DePace NL, Rohrer AH, Ktler MN. Rapidly progressive massive mitral annular calcification in a patient with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1981;141:1663-5.
75. Roberts WC, Waller BF. Effect of chronic hypercalcemia on the heart: an analysis of 18 necropsy patients. *Am J Med* 1981;71:371-84.
76. Rumberger JA, Sheedy III PF, Breen JF. Coronary calcium, as determined by electron beam computed tomography, and coronary disease on arteriogram. Effect of patient's sex on diagnosis. *Circulation* 1995;91:1363-7.
77. Tenenbaum A, Rumberger JA. Coronary calcium and coronary disease: specificity is better than it seems. *Circulation* 1996;94:2995-6.
78. Kajinami K, Seki H, Takekoshi N. Coronary calcification and coronary atherosclerosis: site by site comparative morphologic study of electron beam computed tomography and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1549-56.
79. Wexler L, Brundage B, Crouse J. Coronary artery calcification: pathophysiology, Epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1996;94:1175-92.
80. Wong ND, Kouwabunpat D, Vo AN. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors. *Am Heart J* 1994;127(2):422-30.
81. Shemesh J, Apter S, Rozenman S. Calcification of coronary arteries: detection and quantification with double-helix CT. *Radiology* 1995;197:779-83.
82. Pomerance A, Darby AJ, Hodgkinson HM. Valvular calcification in the elderly: possible pathogenic factors. *J Gerontol* 1978;33:672-5.
83. Sugihara N, Matsuzuki M. The influence of severe bone loss on mitral annular calcification in postmenopausal osteoporosis of elderly Japanese women. *Jpn Circ J* 1993;57(1):14-26.
84. Mori H, Oku Y, Hashiba K. The relationship of osteoporosis to mitral annular and aortic valvular calcification in elderly women. *J Cardiol* 1990;20(2):393-9.
85. Wick G, Schett G, Ambereger A. Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? *Immunol Today* 1995;16:27-33.
86. Libby P, Hansson GK. Involvement of the immune system in human atherogenesis: Current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest* 1991;344:793-5.

- 87.** George J, Blank M, Levy Y. Differential effects of anti-beta2-glycoprotein I antibodies on endothelial cells and on the manifestations of experimental antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1998;97(9):900–6.
- 88.** George J, Afek A, Gilburd B,. Induction of early atherosclerosis in LDL- receptor deficient mice immunized with beta2-glycoprotein I. *Circulation* 1998; 98 (11):1108 – 15.
- 89.** Adler Y, George J, Shoenfeld Y. Association between mitral annulus calcium and anti b2 glycoprotein I antibody levels. *J Noninvas Cardiol* 1999;3:111 – 5.
- 90.** Mazzaferri S, Coon G, Bandini S. Role of aging, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephron Dial. Transplant* 8, 1993;335- 40.
- 91.** Nestico RF, De Pace NL, Morganroth J. Mitral annular calcification: Clinical, Pathophysiologic and echocardiographic review. *Am Heart J*, 1984; 107: 989- 96.
- 92.** Pieper SJ, Hammill SC: Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995;70:955-64.
- 93.** Jalife J, Michales DC. Neural control of sinoatrial pacemaker activity. n: Levy MN, Schwartz PJ, eds. *Vagal Control of The Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*. Armonk: Futura, 1994:173-205.
- 94.** Noma A, Trautwein W. Relaxation of the ACh-induced potassium current in the rabbit sinoatrial node cell. *Pfugers Arch* 1978;377:193-200.
- 95.** Osterrieder W, Noma A, Trautwein W. On the kinetics of the potassium channel activated by acetylcholine in the S-A node of rabbit heart. *Pfugers Arch* 1980;386:101-109.
- 96.** Sakmann B, Noma A, Trautwein W. Acetyl choline activation of single muscarinic K<sup>+</sup> channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature* 1983;303:250-253.
- 97.** Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does Adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979;280:235-6.
- 98.** DiFrancesco D, Ferroni A, Mazzanti M, Tromba C. Properties of the hyperpolarising-activated current (I<sub>f</sub>) in cells isolated from the rabbit sinoatrial node. *J Physiol (Lond)* 1986;377:61-88.
- 99.** Phyllis K. Stein. Assessing Heart Rate Variability from Real-World holter Reports. *Car Electrophys Rev.* 2002;6:239-244.
- 100.** Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS. Time domain measurements of Heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992;10:497-498.

- 101.** La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI for the ATRAMI Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *The Lancet* 1998;351:478-484.
- 102.** Zuanetti G, Neilson James MM, Latini R. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISS-2 results. *Circulation* 1996; 94:432-436.
- 103.** Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT 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.
- 104.** Binder T, Frey B, Porenta G. Prognostic value of heart rate variability in patients awaiting cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:2215-2220.
- 105.** Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:729-736
- 106.** Malik M, Schmidt G, Barthel P. Heart rate turbulence is a post infarction mortality predictor which is independent of and additive to other recognised risk factors. *PACE* 1999;(22, Part II):741 (abstract).
- 107.** Davies LC, Francis DP, Ponikowski P. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2001;87:737-742.
- 108.** Ghuran A, Schmidt G, La Rovere M. Pathophysiologic correlate of heart rate turbulence and baroreceptor reflex sensitivity from the ATRAMI study. *Eur Heart J* 2000;21(Suppl):333 (abstract).
- 109.** Voss A, Baier V, Schymann A, Hasart A. Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Physiol (London)* 2002;538:271-278.
- 110.** Ghuran A, Reid F, La Rovere M. Heart rate turbulence based predictors of fatal and non-fatal cardiac arrest: The autonomic tone and reflexes after myocardial infarction substudy. *Am J Cardiol* 2002;89:184-190.
- 111.** Guzik P, Schmidt G. A phenomenon of Heart-Rate Turbulence, Its Evaluation, and Prognostic Value. *Card Electrophysiology Review* 2002;6:256-261
- 112.** Yap YG, Camm AJ, Schmidt G. Novel heart-rate turbulence predicts arrhythmic mortality in postmyocardial infarction patients with left ventricular dysfunction—EMIAT substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(Suppl A):1A 648A, 1173-1111 (abstract).

- 113.** Morley-Davies A, Dargie HJ, Cobbe SM. Heart rate turbulence: A novel holter derived measure and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21(Suppl):408 (abstract).
- 114.** Schiller NB, Shah PM, Crawford M. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
- 115.** Tei C, Ling LH, Hodge DO. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function. A study in normals and dilated cardiomyopathy, *J Cardiol* 1995;2(6):357-366.
- 116.** Good DC, Frank S, Verhulst S. Cardiac abnormalities in stroke patients with negative arteriograms. *Stroke*. 1986;17:6–11.
- 117.** Thubrikar NJ, Deck JD, Aduad J. Intramural stress as a causative factor in atherosclerosis lesions of the aortic valve. *Atherosclerosis* 1985;55:299–311.
- 118.** Demer L. Cholesterol in vascular and valvular calcification. *Circulation* 2001; 104 (16) 1881–3.
- 119.** Wilbert S. Aranow, Ahn C, Kronzon I. Association of Mitral Annular Calcium with Symptomatic Peripheral Arterial Disease in Older Patients. *Am J Cardiol* 2001; 88; 333
- 120.** Yehuda Adler, Mordehay Vaturi, Noam Fink. Association between mitral annulus calcification and aortic atheroma: a prospective transesophageal echocardiographic study. *Atherosclerosis* 152 (2000) 451–456
- 121.** Caroline S. Fox, Helen Parise, Ramachandran S. Vasan. Mitral annular calcification is a predictor for incident atrial fibrillation. *Atherosclerosis* 2004;173; 291–294
- 122.** Eddy Barasch, MD, John S. Gottdiener, MD, Emily K. Marino Larsen. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Community-Dwelling Elderly Individuals With Calcification of the Fibrous Skeleton of the Base of the Heart and Atherosclerosis. *The Cardiovascular Health Study. American Heart Journal*.2006:39-47
- 123.** Ervin Fox, MD, MPH, Doug Harkins, MD, Herman Taylor MD. *American Heart Journal* 2004; 148; 979-984
- 124.** Nicola Montano, Chiara Cogliati, Virend K. Somers. Symbolic Dynamics of Heart Rate Variability: A Probe to Investigate Cardiac Autonomic Modulation. *Circulation* 2005;112;465-470